الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كليَّة الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

دراسة انتشار تطاول المسافة QT عند مرضى الداء الروماتوئيدي وعلاقتها بفعالية ومدة سير المرض

Prevalence of QT interval prolongation in patients with rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity and duration

بحث علمي أُعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصيّة في أمراض الجهاز الحركي

إعداد طالبة الدراسات العليا
سندس محمد ديب الكيزاوي

بإشراف
أ.د. ماجد عبود

مشارك بالإشراف
م.د. عمر قاسم

رئاسة
أ.د. محمد شحادة آغا

2021 م

لسرك الحانية، ولطفك الخفي أشعر به يظللني، ويهون عليّ ويسعفني في كل لحظة شعرت

بها أنني متروكة وحدي

ربنا ولك الحمد

أساتذتي الأكارم

لكل ما بذلتموه لتعليمنا مبادئ هذه المهنة السامية، ووضعنا على الطريق الصحيح،

والاستمرار كم في العطاء رغم طول المدة، ولكل هذه المحن

كل الشكر والامتنان

فهرس المحتويات

العنوان : **رقم الصفحة :**

الملخّص 8

الجزء التمهيدي 9

المقدمة..... 9

المشكلة البحثية والتساؤلات..... 9

هدف البحث وأهميته..... 9

حدود البحث..... 10

مناهج البحث وأدواته..... 10

مكونات البحث..... 10

الفصل الأول : القسم النظريّ 12

1- مقدّمة..... 12

2- الوبائيات 12

3- المسببات..... 13

4- الآلية الإمراضية 15

5- تأثير الالتهاب على المسافة QT 18

6- الموجودات السريرية 20

7- معايير الكلية الأمريكية للأمراض الروماتيزمية والجمعية الأوروبية للأمراض الروماتيزمية لتصنيف الداء الروماتوئيدي 2010 22

8- مشعرات فعالية الداء الروماتوئيدي..... 23

الفصل الثاني: الدراسة العمليّة

خلفية البحث وأهميته 24

هدف البحث 25

مواد وطرائق البحث 25

عينة البحث 26

خطوات البحث 27

النتائج..... 31
المناقشة والمقارنة بالنتائج العالمية 46
المحددات والمعوقات..... 53
التوصيات..... 53
المراجع..... 54
الملاحق..... 58

فهرس الجداول

رقم الجدول : **رقم الصفحة :**

الجدول (1): مشعرات فعالية الداء الروماتوئيدي..... 23
الجدول (2): توزّع مرضى البحث وفقاً للفئات العمرية..... 31
الجدول (3): توزّع مرضى البحث وفقاً للجنس..... 32
الجدول (4): توزّع مرضى البحث وفقاً للتدخين..... 33
الجدول (5): انتشار عوامل الخطر القلبية لدى مرضى البحث..... 34
الجدول (6): متوسّط نتائج التحاليل الدموية المخبرية..... 35
الجدول (7): توزّع مرضى البحث وفقاً لفئات مدّة تشخيص المرض..... 35
الجدول (8): توزّع مرضى البحث وفقاً لـ DAS-28-ESR..... 36
الجدول (9): انتشار تطاول المسافة QT لدى مرضى البحث..... 38
الجدول (10): مقارنة متوسّط العمر وفقاً لتطاول المسافة QT عند مرضى RA..... 39
الجدول (11): علاقة الارتباط الخطي بين العمر وطول المسافة QT لدى مرضى RA..... 39
الجدول (12): مقارنة متوسّط المسافة QT حسب جنس مرضى RA..... 40
الجدول (13): مقارنة متوسّط مدّة تشخيص المرض وفقاً لتطاول المسافة QT..... 41
الجدول (14): علاقة الارتباط الخطي بين مدّة تشخيص المرض وطول المسافة QT لدى مرضى RA 42
الجدول (15): مقارنة متوسّط CRP وESR وفقاً لتطاول المسافة QT عند مرضى RA 43

الجدول (16): علاقة الارتباط الخطي بين طول المسافة QT وكلٍّ من CRP وESR لدى مرضى RA..... 43

الجدول (17): مقارنة متوسّط DAS-28-ESR وفقاً لتطاول المسافة QT عند مرضى RA..... 44

الجدول (18): توزّع تطاول المسافة QT وفقاً لفعالية التهاب المفاصل الروماتوئيدي..... 45

فهرس الأشكال

رقم الشكل : **رقمالصفحة :**

الشكل (1) : صوة توضح الآلية الإمراضية للداء الروماتوئيدي..... 15

الشكل (2):صورة توضح تفعيل الخلايا التائية 16

الشكل (3): صورة توضح تأثير الالتهاب على المسافة QT في الداء الروماتوئيدي 19

الشكل (4):صورة توضح الانحراف الزندي، الخلع الجزئي في المفاصل السنعية السلامية، عنق البجعة وعروة الزر في الداء الروماتوئيدي..... 21

الشكل (5): توزّع مرضى البحث وفقاً للفئات العمرية..... 31

الشكل (6): توزّع مرضى البحث وفقاً للجنس..... 32

الشكل (7): توزّع مرضى البحث وفقاً للتدخين..... 33

الشكل (8): انتشار عوامل الخطر القلبية لدى أفراد عينة البحث..... 34

الشكل (9): توزّع مرضى البحث وفقاً لفئات مدّة تشخيص المرض 36

الشكل (10): توزّع مرضى البحث وفقاً لـ DAS-28 ESR..... 37

الشكل (11): انتشار تطاول المسافة QT لدى مرضى البحث..... 38

الشكل (12): علاقة الارتباط الخطي بين العمر وطول المسافة QT لدى مرضى RA 40

الشكل (13): علاقة الارتباط الخطي بين مدّة تشخيص RA وطول المسافة QT 42

الشكل (14): علاقة الارتباط الخطي بين طول المسافة QT وكلٍّ من CRP وESR..... 44

الشكل (15): توزّع تطاول المسافة QT وفقاً لفعالية التهاب المفاصل الروماتوئيدي 45

قائمة الاختصارات

RA	Rheumatoid arthritis
HLA	Human leukocyte antigen
MHC	Major histocompatibility complex
EBV	Epstein-Barr virus
Th1	T- helper 1
RF	Rheumatoid Factor
ACPA	Anti-citrullinated protein antibodies
anti-CCP	Anti–cyclic citrullinated peptide
TGF-ß	Transforming growth factor beta
FGF	Fibroblast growth factor
PDGF	Platelet-derived growth factor
DMARDs	Disease-modifying anti-rheumatic drugs
CRP	C- Reactive Protein
MCP	Metacarpophalangeal joint
PIP	Proximal Interphalangeal joint
MTP	Metatarsophalangeal joint
DIP	Distal Interphalangeal joint
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents
ESR	Erythrocyte sedimentation rate
ANAs	Antinuclear Antibodies
CBC	Complete Blood Count
ACR	American College of Rheumatology
EULAR	European League Against Rheumatism
PAS	Patient activity scale
RAPID-3	Routine assessment of patient index data with 3 measures
CDAI	Clinical disease activity index
DAS28	28-joint disease activity score
SDAI	Simplified disease activity index
ECG	Electrocardiogram

الملخّص

الخلفية: إنّ مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي (RA) معرّضون لخطرٍ متزايدٍ للإصابة بالمراضة والوفيات القلبية الوعائية. وإن المسافة QT (التي يتمُّ الحصول عليها من تخطيط القلب الكهربائي المكوّن من 12 مسرى) والتي تعكس زمن عودة الاستقطاب البطيني تعتبر مؤشّرٌ قويٌّ للتنبؤ بالوفيات الناجمة عن الأسباب القلبية الوعائية.

الهدف من البحث: تحديد نسبة انتشار تطاول المسافة QT لدى مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي وعلاقتها بفعالية ومدّة المرض.

المواد والطرق: أجريت هذه الدراسة المقطعية المستعرضة في قسم أمراض الجهاز الحركي في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق خلال الفترة من بداية تموز 2019 إلى بداية تموز 2020.

تم حساب المسافة QT المصحّحة بواسطة معادلة Bazett من تخطيط القلب الكهربائي القياسي المكون من 12 مسرى لدى 80 مريض التهاب مفاصل روماتوئيدي بدون سوابق أحداث قلبية وعائية ، ومن ثم تمت مقارنتها مع فعالية ومدة المرض.

النتائج: امتلك مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي (57 ± 9.4 سنة ، 71.3% إناث) متوسّط مدة طويلة للمرض (9 ± 4.4 سنة) وفعالية مرض متوسّطة (DAS28ESR = 4.1 ± 1.37). كان متوسط المسافة QT 413 ± 30 ميلي ثانية، وكان معدل انتشار تطاول المسافة QT في مرضى RA هو 7.5%. ارتبط جنس الذكور والعمر الأكبر بشكل مستقل بانتشار أعلى لتطاول المسافة QT. وُجِدَ ارتباط خطي إيجابي هام إحصائياً بين المسافة QT وCRP ولكن ليس ESR أو مدة المرض. لم يكن هنالك ارتباط هام إحصائياً بين تطاول المسافة QT وDAS28–ESR (P> 0.05).

الخلاصة: وجد تطاول المسافة QT لدى 7.5% من مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي. قد يكون عدم الارتباط مع مدة أو فعالية المرض متعلّقاً بخصائص مرضانا. هناك ما يبرّر إجراء مزيد من الدراسات الحشدية المستقبلية لاستقصاء ما إذا كان تطاول المسافة QT يتنبأ بالموت القلبي المفاجئ والنتائج القلبية الوعائية السلبية الأخرى في التهاب المفاصل الروماتوئيدي.

كلمات مفتاحية: التهاب المفاصل الروماتوئيدي، تطاول المسافة QT، الفعالية، المدّة.

الجزء التمهيدي:

المقدمة: يعتبر التهاب المفاصل الروماتوئيدي (Rheumatoid arthritis) من الأمراض الالتهابية المزمنة الشائعة، يتميز بحدوث التهاب مفاصل عديد متناظر يصيب مفاصل اليدين والقدمين بشكل رئيسي علماً انه قد يصيب أي مفصل محاط بالغشاء الزليل، وتُقسمُ تظاهراته السريرية الى تظاهراتٍ مفصليةٍ وخارج مفصليةٍ. تحدثُ التظاهراتُ خارج المفصلية عند حوالي 50% من المرضى خلال فترة سير المرض، وبالتالي تترافقُ مع إنذار سيء وزيادةٍ بنسبةِ المراضةِ والوفيات.

تُعتبرُ الإصابات القلبية الوعائية السببَ الأشيع للوفيات عند هؤلاء المرضى حيث تشكل حوالي 70% من الأسباب.

وُجِدَ أنّ مرضى الداء الروماتوئيدي أكثرُ احتماليةً بنسبة ضعفين لحدوث الموت القلبي المفاجئ مقارنةً مع الأشخاص الطبيعيين، كما أنَّ المسافة Qt (التي يتم الحصول عليها من تخطيط القلب الكهربائي) تعكس الفترة اللازمة لعود الاستقطاب البطيني، و أيّ تطاولٍ بزمن عود الاستقطاب البطيني وبالتالي تطاول المسافة QT يزيد من خطورة تطوّر متلازمة انقلاب الذرى وبالتالي الرجفان البطيني والموت القلبي المفاجئ، لذلك يُعتبَرُ تطاول المسافة QT ذو حساسيةٍ ونوعيةٍ عاليةٍ للتنبؤ بوجود سوءٍ في الوظيفة الذاتية، وبالتالي يمكن الاستفادة منه كمشعرٍ تنبؤيّ لخطورة الوفيات القلبية الوعائية.

المشكلة البحثية والتساؤلات:

هل يمكن اعتبار تطاول المسافة QT شائع عند مرضى الداء الروماتوئيدي، وهل يوجد علاقة بين معدل هذا التطاول وفعالية ومدة سير المرض؟

هدف البحث وأهميته:

إن الهدف من هذا البحث يكمن في دراسة انتشار تطاول المسافة QT وعلاقته بفعالية ومدة سير المرض ضمن عينة سورية من المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الروماتوئيدي الذين تمت متابعتهم من خلال مراجعتهم لمستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق، وإن أهمية هذه البحث تكمن في الكشف المبكر عن هذه العلامة وإجراء التدابير اللازمة من أجل الإقلال قدر الإمكان من المراضة والوفيات.

حدود البحث:

- ✓ العينة مأخوذة فقط من مستشفيين جامعيين في دمشق، فهي لا تمثل بالضرورة كل المرضى في سوريا .
- ✓ صغر حجم العينة .
- ✓ نمط الدراسة

مناهج البحث وأدواته:

تمّ جمع البيانات في هذه الدراسة من المرضى وكان جميع المشاركين في البحث على درايةٍ تامةٍ بالإجراء وقد تمّ أخذ موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة في البحث بعد تلقي المعلومات الكافية.

تمّ وضع تشخيص التهاب المفاصل الروماتوئيدي وفقاً لمعايير الرابطة الأوروبية لمكافحة الروماتيزم (EULAR) والكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم (ACR) لعام 2010.

وبعد تطبيق معايير الاشتمال والاستبعاد خضع المشاركين في البحث ل:

- تقييم سريري (أخذ قصة سريرية مفصلة وإجراء فحص سريري)
- تقييم مخبري (قياس ESR,CRP، الصوديوم، الكالسيوم والمغنزيوم)
- إجراء تخطيط قلب كهربائي وحساب المسافة QT المصححة
- حساب فعالية المرض عن طريق مقياس الDAS28–ESR وتم بعدها تقسيم المرضى إلى مجموعتين (المرضى ذوو الفعالية المنخفضة، والمرضى ذوو الفعالية المتوسطة إلى الشديدة).

بعد الانتهاء من جمع البيانات تم إدخالها إلى الحاسوب ودراستها إحصائيا عبر برنامج SPSS واستخلاص النتائج، وتمت مقارنتها مع نتائج دراسات عالمية مشابهة.

مكونات البحث: يتكون بحثنا من جزئين:

الجزء الأول: القسم النظري:

ويتحدث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا وعن التعاريف الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل، ويتكون هذا الجزء من:

مقدمة عن الداء الروماتوئيدي

وبائيات المرض

مسببات المرض

الآلية الإمراضية

تأثير الالتهاب في الداء الروماتوئيدي على المسافة QT

التظاهرات السريرية

معايير الكلية الأمريكية للأمراض الروماتيزمية والجمعية الأوروبية للأمراض الروماتيزمية لتصنيف الداء الروماتوئيدي 2010

مشعرات فعالية الداء الروماتوئيدي

الجزء الثاني: القسم العملي:

وهو الإطار العملي لدراستنا والخطط التي اتبعناها خلال مدة الدراسة للوصول إلى النتائج الماثلة أمامكم، وهو يتكون من:

الحديث عن حجم العينة وطريقة الدراسة المتبعة ومعايير القبول والاستبعاد وحجم العينة الناتج، وتم عرض الموافقة المستنيرة واستمارة البحث العلمي المستخدمة، وتم عرض النتائج الإحصائية والوصول إلى نتائج دراستنا.

قمنا بمناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العالمية المشابهة التي استطعنا الحصول عليها.

أخيرا تم الحديث عن محددات الدراسة ومعوقاتها، واختتمت الرسالة بالتأكيد على النتائج النهائية ووضع المقترحات المستقبلية للدراسات التي قد تجرى لاحقاً حول نفس الموضوع.

أولاً_ القسم النظري:

1- مقدّمة (Introduction)

يعتبر الداء الروماتوئيدي (Rheumatoid arthritis) (RA) من أشيع الآفات الالتهابية المزمنة انتشاراً، ويتميز بحدوث التهاب مفاصل عديد متناظر يصيب اليدين والقدمين بشكل رئيسي علماً أنه قد يصيب أي مفصل محاط بالغشاء الزليل. تتأرجح شدة المرض مع الوقت، ويقود المرض غير المعالج عادة لتطور درجات مختلفة من التخرب والتشوهات المفصلية والتحدد الوظيفين، كما يوجد تظاهرات خارج مفصلية كإصابة الجلد، والقلب، والرئة، والعين. يتطور المرض عادة بشكل تدريجي ومن غير الشائع حدوث هجوع عفوي.

إنّ سبب التهاب المفاصل الروماتوئيدي غيرُ معروفٍ، ولكن تمَّ تحديدُ العديدِ من المسبّبات مثل العوامل البيئية، المتغيرات الهرمونية، الوراثية، الخمجية، ومتغيرات الأخرى أيضاً تساهم في التهاب المفاصل الروماتوئيدي بطريقةٍ ما. من المُحتَمَل أن تتفاعل عدّة عوامل مختلفةٍ في المُضيف المُعرَّض وراثياً لبدء التهاب الغشاء الزليلي، وبمجرد أن تبدأ تصبح الحدثية الالتهابية في النهاية ذاتية الاستدامة.

2- الوبائيات (Epidemiology)

- تتراوح نسبة انتشار الداء الروماتوئيدي بين 0.5 – 1 % [1]، وإن وجود قصة عائلية يزيد خطر الإصابة بالداء الروماتوئيدي 3–5 أضعاف، حيث تلعب الوراثة دوراً في 40–65% من مرضى الداء الروماتوئيدي إيجابي المصل و في 20 % من الشكل سلبي المصل [1] .

- إن معدل وقوعه عند النساء أكثر بمرتين منه عند الرجال، حيث يبلغ خطر الإصابة بالداء الروماتوئيدي 3.6% عند النساء و 1.7% عند الرجال، لكن تتساوى نسبة حدوثه عند الجنسين في الفئات العمرية الأكبر سناً [2]. وتكون ذروة الإصابة به عند النساء بأعمار أصغر (55 – 64 سنة) مقارنة مع الرجال (75 –84 سنة) .

3- المسبّبات (Etiology)

إن السبب الرئيسي لحدوث المرض غير معروف جيداً، حيث يوجد دور لعوامل جينية، بيئية، هرمونية، مناعية، وإنتانية في تطوره، وإن العوامل الاجتماعية الاقتصادية والنفسية ونمط الحياة قد تؤثر على تطور المرض ونتائجه .

3-1- العوامل الوراثية:

- تلعب العوامل الجينية دوراً بحدوث الداء الروماتوئيدي وشدته، وتبلغ نسبة انتشار المرض عند التوائم وحيدة اللواقح 12-15 % [3] وهذا التوافق القليل يقترح مشاركة آليات أخرى في تطور المرض.
- العامل الجيني الأهم هو موقع معقد التوافق النسيجي الثاني المسؤول عن 40% من التأثير الجيني، حيث توجد المحددة المستضدية بالحمض الأميني 70-74 بالمنطقة الثالثة للسلسلة DR β، والمحددات المستضدية الأكثر ترافقاً مع الداء الروماتوئيدي هي DRB*0401-DRB*0404- DRB*1402-DRB*0101، حيث أن أكثر من 90% من المرضى لديهم واحد على الأقل من المحددات المستضدية السابقة، والتي يترافق حدوثها مع زيادة شدة المرض كحدوث التظاهرات خارج المفصلية والائتكالات [3].
- من الجينات الأخرى الهامة في إحداث المرض:

1- PTPN22(Protein Tyrosine Phosphatase Nonreceptor 22)

والتي تضاعف خطر حدوث الداء الروماتوئيدي إيجابي ACPA، حيث تترافق طفرة R620W مع تغيير المخزون من الخلايا التائية بالتايموس ، أو إحداث خلل في الاستجابة المناعية أو التحمل المناعي، كما أن لها دور أيضاً في تضخيم التعبير عن السيتوكينات الناجمة عن تفعيل المناعة الخلقية عبر تنظيم التعبير عن الانترفيرون نمط1 المتواسط ب TLR وبالتالي لها دور في تعزيز المرض [4] .

2- PADI (peptidyl arginase deiminase).

والتي ينتج عنها أنزيمات تستبدل الأرجنين بالسيترولين، وإن النمط الرابع منها يزيد خطر حدوث الداء الروماتوئيدي إلى ضعفين [3].

3-2- العوامل الخمجية:

منذ عدة عقود اتهمت الميكوبلازما، فيروس ابشتاين بار، وفيروس الحصبة الألمانية وحديثاً الجراثيم التي تصيب اللثة porphyromonas gingivalis حيث وجد أن السائل الزليلي لمرضى الداء الروماتوئيدي يحتوي على مستويات عالية من أضداد تلك الجراثيم[5].

3-3- العوامل الهرمونية:

يوجد دور للهرمونات الجنسية في حدوث الداء الروماتوئيدي، ويقترح ذلك شيوع الإصابة عند الإناث، وتحسن المرض خلال الحمل، ونكسه بالفترة الباكرة بعد الولادة، والحدوث القليل عند النساء اللواتي يستعملن موانع الحمل الفموية، وخطر فرط البرولاكتين على حدوث المرض[6].

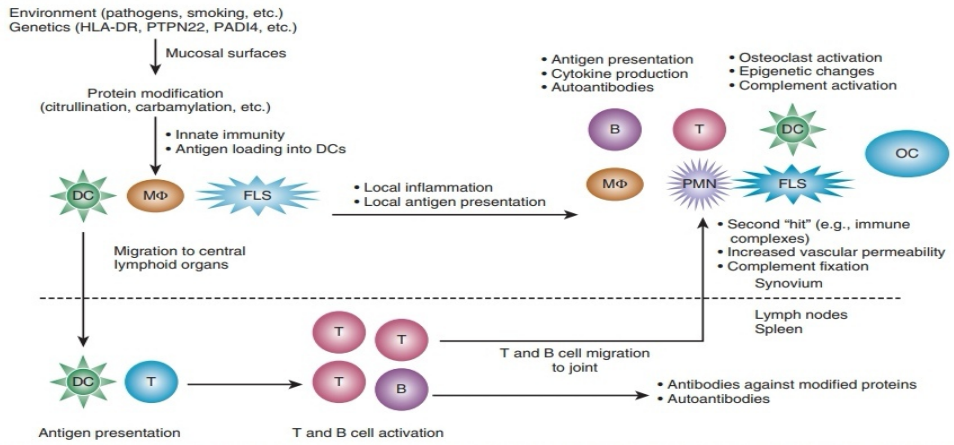
3-4-عوامل نمط الحياة:

إنّ التدخين هو عاملُ الخطر الرئيسي المتعلّق بنمط الحياة للداء الروماتوئيدي إيجابي ال RF، حيث يعتبر محرض قوي لتشكيل أضداد الACPA. أيضا وجود بعض العوامل الوراثية تزيد من خطره، فالمدخن الذي لديه نسختين من جزيئة ال HLA-SE معرّضٌ لخطر الإصابة بالتهاب المفاصل الروماتوئيدي بمقدار 40 ضعفًا. كما أنه عند المدخنين السابقين قد لا يعودُ الخطر إلى مستوى غير المدخنين لمدةٍ تصل إلى 20 عاماً بعد الإقلاع عن التدخين[7].

وتشملُ عواملُ الخطر الغذائية لـ RA ما يلي: تناول اللحوم الحمراء، عوز فيتامين D، الاستهلاك المفرط للقهوة، وتناول كمياتٍ كبيرةٍ من الملح [8].

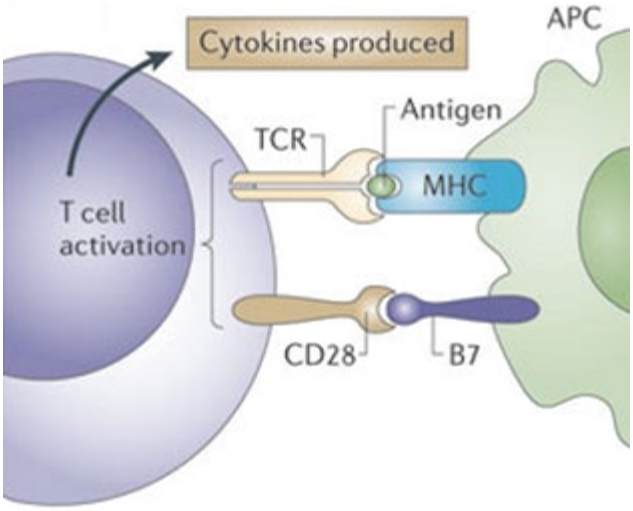
4- الآلية الإمراضية (Pathogenesis):

يبدأ المرض قبل سنوات من ظهور الأعراض السريرية [9]، حيث تؤدي العوامل المؤهبة الجينية والبيئية المذكورة سابقاً لتعديل الببتيدات بالسطوح المخاطية عبر استبدال الأرجنين بالسيترولين، مما يسبب تفعيل المناعة الخلقية عبر TLR وينتج عن ذلك انتاج الوسائط الالتهابية وتفعيل البالعات و الخلايا الزليلة الشبيهة بمولدة الليف وتعزيز استجابة المناعة المكتسبة (الصورة 1)[10] .



الصورة(1)

حيث تقوم الخلية المقدمة للمستضد مثل الخلية المتغصنة بوضع المستضد على جزيئة HLA2 الخاص بها ثم تتعرف عليه الخلية التائية عبر المستقبل TCR وبهذا الارتباط تتشكل الإشارة الأولية ولكن لكي تتفعل الخلية التائية لابد من وجود إشارة ثانية وهي عبارة عن ارتباط الجزيئة CD28 الموجودة على سطح الخلية التائية مع الجزيئة (B7 (CD80– CD86 الموجودة على سطح الخلية المقدمة للمستضد (الصورة 2)[11] وعند اجتماع الإشارتين معاً تتفعل الخلية التائية وتنتج سيتوكينات عديدة مثل الانترلوكين 17 من الخلية التائية 17، والانترفيرون غاما من الخلية التائية المساعدة 1 والتي تنتج أيضاً عامل النخر الورمي والانترلوكين 6 (التي عادة مايكون مصدرها الأساسي من الخلايا البالعة والخلايا المولدة لليف) .



الصورة(2)

ثم تقوم الخلايا التائية بدورها عبر انتاج السيتوكينات السابقة بمايلي :

1- **تفعيل الخلية البائية:** والتي تقوم بإنتاج الأضداد وعلى نحو خاص ضد الببتيد الحلقي منزوع الأمين ACPA الموجه ضد العديد من البروتينات متل الفيبرونكتين والفيمانتين والهيستون والاينولاز وغيرها ، و يمتاز بأنه الضد الأكثر نوعية حيث يوجد عند 80- 90% من المرضى وعند 20% من أقارب الدرجة الأولى غير المصابين وعند 10 % من أقارب الدرجة الثانية ومابعدهم ، ويترافق بشكل مستقل مع فعالية المرض والتخرب المفصلي و الإصابة خارج المفصلية.

كما تنتج أيضاً العامل الروماتوئيدي وهو ضد الجزء FC للIgG. ويوجد أضداد ضد أنواع أخرى من البروتينات المعدلة [12] مثل البروتينات المؤستلة [13]. لكن الأضداد لوحدها غير كافية لإحداث الالتهاب بالغشاء الزليل ولابد من إشارة ثانية تنتهي بتفعيل الخلايا البدينة والتي تنتج بدورها وسائط فعالة وعائياً تسمح بزيادة عبور الاضداد للمفصل مما يسمح في :

2- **تشكل المعقدات المناعية:** والتي تنتهي بتفعيل شلال المتممة والذي ينجم عنه جذب وتفعيل الخلايا المسؤولة عن المناعة الخلقية والمكتسبة وإنتاج المزيد من السيتوكينات والكيموكينات .

3- **تفعيل الخلايا المولدة لليف والبالعات :** يبدأ ظهور المرض سريرياً في هذه المرحلة ، حيث تفرز البالعات معظم السيتوكينات مثل الانترلوكين 1 والانترلوكين 6 وعامل النخر الورمي و الكيموكينات و الببتيدات الفعالة وعائياً والوسائط الأكسيجينية والنتروجينية ، أما الخلايا المولدة لليف تفرز معظم البروتياز.

4- **تفعيل الخلايا الغضروفية والزليلة والخلايا الكاسرة للعظم:** والتي تسبب تخرب الغضروف و الائتكالات العظمية .

5- **تفعيل عديدات النوى:** التي تقوم بالبلعمة ثم تتفعل وتنتج وسائط حرة أكسيجينية ونتروجينية وبروتياز تتضمن الايلاستاز والكولاجيناز والتي تساهم في تخريب الغضروف [10].

مرحلة التخرب الغضروفي والعظمي :

- تتم عبر آليتين مرتبطة بالمستضد وغير مرتبطة ، وتكون متواسطة بخلايا ميزانشيمية مثل الخلايا المولدة لليف و الخلايا الزليلة .

- تحدث الائتكالات العظمية عبر تفعيل الخلايا الكاسرة وذلك عبر ارتباط المستقبلة RANK (Receptor activator of nuclear factor kappa-B) على سطح الخلايا الكاسرة غير المفعلة بالجزيئة RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B Ligand)والتي تنتج بشكل أساسي من الخلايا التائية المفعلة والخلايا الزليلة الشبيهة بمولدة الليف ، أما التخرب الغضروفي فيحدث عبر أنزيم حال للبروتين ينتج من الخلايا الزليلة أو العدلات الموجودة بالسائل الزليل ومن أهم البروتياز نذكر الميتالوبروتيناز و الكاسبسين و السيرين بروتياز والتي تفرز بشكل خاص من الخلايا الزليلة الشبيهة بمولدة الليف[3] .

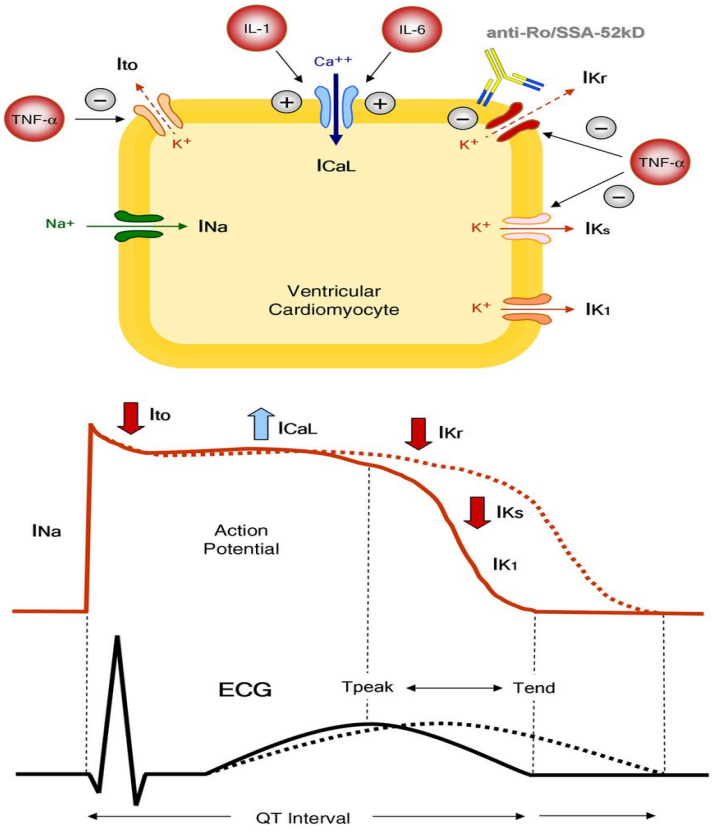
ومن الجدير بالذكر أن الخلايا التائية المنظمة التي تثبط تفعيل بقية الخلايا التائية عادة تكون قليلة في الداء الروماتوئيدي، كما أن العوامل المضادة للالتهاب مثل السيتوكينات المثبطة و السيتوكينات الرابطة للبروتين ومستقبل عامل النخر الورمي المنحل و مثبطات البروتياز والليبوكسين ومضادات الأكسدة والعوامل المضادة للتشكل الوعائي غير متوفرة بالتراكيز الكافية لايقاف الفعالية الالتهابية والمخربة عند هؤلاء المرضى .

5- تأثير الالتهاب على المسافة QT:

تمثّل المســـافة QT الزمن من بداية زوال الاســـتقطاب البطيني (بداية موجة Q) إلى نهاية عودة الاستقطاب (نهاية الموجةT)، وقد تمّ تعريف تطاول المسافة QT حسب الجمعية الأمريكية لأمراض القلب بأنه أكثرمن 450 ميلي ثانية عند الرجال وأكثر من 460 ميلي ثانية عند النساء[14].

إنّ تطاول المسافة QT المصحَّح نسبة لمعدل ضربات القلب في الدقيقة يعتبر منبئ لحدوث اضطرابات النظم البطينية وخاصـــة متلازمة انقلاب الذرى التي قد تتطور لرجفان بطيني وبالتالي موت قلبي مفاجئ، حيث وجدت الدراســات أن تطاول المســافة QTc أكثر من 500 ملي ثانية يزيد خطورة تطور متلازمة انقلاب الذرى ضعفين إلى ثلاثة أضعاف[15].

تصنف متلازمة تطاول المسافة QT إلى خلقية ومكتسبة (الأكثر شيوعاً)[16]، هناك العديد من الحالات التي تسبب تطاول بالمسافة QT أشيعها أن تكون بسبب تأثير جانبي لبعض الأدوية أو اضطراب شاردي[16] ومن الأسباب أيضاً: أمراض القلب البنيوية، بطء النبض، أذيات الجهاز العصبي، نقص الحرارة[16,17]، أيضا وجد أن الالتهاب له دور مهم في تطاول المسافة QT المكتسب حيث أن السيتوكينات الالتهابية مثل ال-TNF α، IL-1، IL-6 تؤثر على كمون عمل خلايا العضلة القلبية وذلك إما بشكل مباشر عن طريق تأثيرها على قنوات البوتاسيوم والكالسيوم حيث أن ال-TNFα تثبط قنوات البوتاسيوم وال IL-1 ، IL-6 تعزز عمل قنوات الكالسيوم و بذلك تطيل فترة عود الاستقطاب وبالتالي تطاول المسافة QTc (الصورة4) ،أو بشكل غير مباشر عن طريق زيادة تأثير الجهاز العصبي الودي على خلايا العضلة القلبية[18].



الصورة(3) توضح تأثير الالتهاب على المسافة QT.

ومن بين أمراض المناعة الذاتية كان الدليل الأكبر على تطاول المسافة QTc لدى مرضى الداء الروماتوئيدي ووجد أنه يرتبط بفعالية المرض الشديدة ويتنبأ بشكل مستقل بكل أسباب الوفيات[17,19]

أظهرت العديد من الدراسات وجود ارتباطات بين الالتهاب والمسافة QT في التهاب المفاصل الروماتوئيدي، حيث ذكرت دراسة (Lazzerini et al) [20] التي نشرت عام 2015 عودة المسافة QT إلى الطبيعي بعد 52 أسبوع من العلاج بمثبط الإنترلوكين 6 (tocilizumab) في 17 مريض RA.

قدمت دراسة (Kobayashi et al)[21] التي نشرت عام 2018 دليلاً آخر على أن الالتهاب في RA مرتبط بتطاول المسافة QTc، والذي يمكن عكسه باستخدام مضادات الالتهاب، كانت الدراسة من نمط حالة – شاهد مقطعية مستعرضة قارنت المسافة QT بين 94 مريض RA و42 من الشواهد المطابقين بالعمر والجنس. وجدت الدراسة أن المسافة QT كانت أعلى لدى مرضى RA مقارنة بالشواهد، وقد خضع المرضى في تلك

الدراسة للعلاج بـــ tocilizumab لمدة 24 أسبوع، والذي أدى إلى انخفاض كبير في المسافة QT. لقد قدمت تلك الدراسة أدلة مباشرة على أن السيطرة على الالتهاب في مرضى RA بمثبطات الإنترلوكين -6 يمكن أن يقلل من خطر اضطرابات النظم القلبية، وربما يقلل خطر الموت المفاجئ. علاوة على ذلك، أظهرت الدراسة أن التغيّر في الالتهاب (المقاس بـ CRP) قد تنبّأ بشكلٍ مستقلٍ بالتغيّر في المسافة QT.

6- الموجودات السريرية:

تتضمن التظاهرات المفصلية وخارج المفصلية بالإضافة إلى الأعراض العامة .

6-1- التظاهرات المفصلية [22]:

- تصاب بشكل خاص المفاصل الصغيرة لليدين والقدمين والتي تتضمن المفاصل السنعية السلامية وبين السلاميات القريبة لأصابع اليدين، والرسغ، والمفاصل المشطية السلامية للقدمين، و قد يصاب أي مفصل أو جراب أو وتر حيثما يوجد نسيج زليل كمفاصل المرفق، والكتف، والكاحل، والركبة، والورك و المفصل الفكي الصدغي .
- تتطور الأعراض المفصلية خلال أسابيع عادة ولكن من الممكن أن تتطور خلال أيام قليلة وقد تتطور الإصابة خلال عدة أشهر مع فترات من التحسن بينها .
- تتضمن الأعراض الألم والتورم واليبوسة المفصلية والتي تكون أسوأ صباحاً وتستمر أكثر من 30 دقيقة، تتحسن اليبوسة وعدم الارتياح عادة بتحريك المفاصل المصابة بالمراحل الباكرة للمرض .
- قد لا يكشف التهاب الغشاء الزليل للمفصل أو الوتر سريرياً بالمرحلة الباكرة أو بالإصابة الخفيفة .
- تشاهد التشوهات بحال المرض الشديد وطويل الأمد أو غير المعالج (الصورة 4)[23]والتي قد تقود للعجز، ومن هذه التشوهات :

- الانحراف الزندي بالرسغ والذي يترافق عادة مع علامة مفتاح البيانو (بروز الناتئ الإبري للزند)

- تشوه عنق الإوزة وعروة الزر
- تشوه ثابت بالانعطاف
- تحدد حركة الكتف والذي قد يكون بسبب الائتكالات، والانصباب، وتمزق الأربطة.
- تحت خلوع برؤوس الأمشاط و الذي قد يسبب صعوبة المشي، وتآكل بالجلد، وانتان بالنسج الرخوة وحتى ذات عظم ونقي .
- إصابة المفصل الأطلسي المحوري التي قد تتظاهر بألم قفوي، وصداع، وغشي، وإن حدوث الائتكال بالناتئ السني قد يسبب عدم ثباتية بالمفصل قد تؤدي إلى انضغاط بالنخاع أو جذع الدماغ مهدد للحياة . وإن إصابة مفاصل بين الوجيهات الرقبية قد تسبب ألم جذري بالطرف العلوي وضعف باليد .

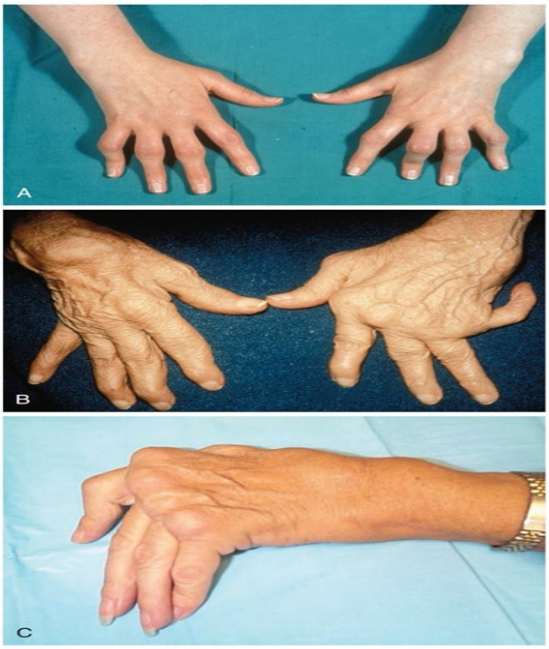


Figure 70-2 **A,** Polyarticular arthritis with fusiform swelling of the proximal interphalangeal joints along with wrist deformity. **B,** Complete subluxation with ulnar deviation at the metacarpophalangeal joints in a patient with advanced disease. **C,** "Zig-zag" deformity of the hand. RA hand and wrist involvement in a patient with long-standing disease resulting in radial deviation at the wrist and ulnar deviation at the metacarpophalangeal joints. *(A and B, Courtesy Dr. Iain McInnes; C, Courtesy Dr. Gerald Moore.)*

الصورة(4)

6-2- الأعراض العامة :

تتضمن الحرارة، ونقص الوزن والتعب والتي قد تسبق الإصابة المفصلية بعدة أشهر[24] .

6-3- التظاهرات خارج المفصلية:

تتضمن الضعف العضلي، والإصابة الجلدية، العينية، الرئوية، القلبية، الوعائية، العصبية والدموية.

7- معايير الكلية الأمريكية للأمراض الروماتيزمية والجمعية الأوروبية للأمراض الروماتيزمية لتصنيف الداء الروماتوئيدي 2010[25] :

- يجب أن يحقق المريض 6 نقاط على الأقل ليصنف كداء روماتوئيدي وتتوزع كما يلي :

1- **الإصابة المفصلية :** وتعرف بتورم أو ايلام بالفحص السريري أو دلائل التهاب زليل بالأشعة وتتوزع النقاط كما يلي :

مفصل واحد كبير = 0

2-10 مفاصل كبيرة = 1

1-3 مفاصل صغيرة (مع أو بدون مفاصل كبيرة) =2

4-10 مفاصل صغيرة (مع أو بدون مفاصل كبيرة) =3

أكثر من 10 مفاصل واحد منها على الأقل صغير =5

2- المخبريات:

- سلبية العامل الروماتوئيدي و أضداد البروتين الحلقي منزوع الأمين =0
- إيجابية خفيفة للعامل الروماتوئيدي أو أضداد البروتين الحلقي منزوع الأمين =2
- إيجابية عالية للعامل الروماتوئيدي أو أضداد البروتين الحلقي منزوع الأمين=3

وتعتبر الإيجابية خفيفة بحال كانت أقل أو تساوي 3 أضعاف الحد الأعلى و بحال كانت قيمة العامل الروماتوئيدي فقط سلبية أو إيجابية تعتبر الإيجابية خفيفة .

3- بروتينات الطور الحاد :

سرعة التثفل طبيعية والبروتين الارتكاسي c طبيعي = 0

سرعة التثفل مرتفعة أوالبروتين الارتكاسي c مرتفع= 1

4- مدة بدء الأعراض أو العلامات :

أقل من 6 أسابيع = 0

أكثر أو يساوي 6 أسابيع =1

8- مشعرات فعالية الداء الروماتوئيدي [26]:

الجدول(1)

المشعر	المحتويات	فعالية المرض حسب النتيجة			
		هجوع	خفيفة	متوسطة	شديدة
PAS (patient activity scale)	استبيان، مقياس الألم، تقييم المريض	0.25≥	0.26-3.7	8> -3.7	8≤
RAPID3(routine assessment of patient index data)	استبيان، مقياس الألم، تقييم المريض	1≥	2-1<	4-2 <	4<
CDAI(clinical disease activity index)	تقييم المريض، تقييم الطبيب، المفاصل المتورمة، المفاصل الممضة	2.8≥	10-2.8<	22-10<	22<
SDAI(simplified disease activity index)	تقييم المريض، تقييم الطبيب، المفاصل الممضة، المفاصل المتورمة، البروتين الارتكاسي C	3.3 ≥	11>-3.3<	26≥ -11	26<
DAS28(disease activity score 28 joints)	تقييم المريض، المفاصل الممضة، المفاصل المتورمة، البروتين الارتكاسي C أو سرعة التثفل	2.6>	3.2-2.6	5.1-3.2<	5.1<

ثانياً _ القسم العمليّ:

خلفيّة البحث وأهميّته:

يُعتَبَر التهاب المفاصـــل الروماتوئيدي (RA) من الأمراض الجهازية الشـــائعة، وهو التهاب مفاصـل عديد متناظر يصـيب المفاصـل الزليلة بشـكل أسـاسـي وتُقسـمُ تظاهراته السـريرية الى تظاهراتٍ مفصـليةٍ وخارج مفصـليةٍ. تحدثُ التظاهراتُ خارج المفصـلية عند حوالي 50% من المرضـى خلال فترة سير المرض، وبالتالي تترافقُ مع إنذارٍ سيءٍ وزيادةٍ بنسبةِ المراضةِ والوفيات[2]. تُعتبرُ الإصابات القلبية الوعائية السببَ الأشيع للوفيات عند هؤلاء المرضى حيث تشكل حوالي 70% من أسباب الوفيات لديهم في حين أنها تشـــكل 32% من أســـباب الوفيات عالميا[27]. وإضـــافة إلى أن عوامل الخطورة التقليدية للإصابات القلبية الوعائية (الداء السكري، ارتفاع اتوتر الشرياني، اضطراب الشحوم) شائعةٌ عند مرضى الداء الروماتوئيدي، فإن هؤلاء المرضـى لديهم عوامل خطورة أخرى للإصـابات القلبية الوعائية تتضـمّنُ شذوذات عود الاستقطاب البطيني، سوء الوظيفة الذاتية للعضلة القلبية، والالتهاب المزمن الذي يقود إلى سوء في وظيفة بطانة الأوعية ويحرض على تشكل اللويحات العصيدية[20,28,29].

لقد وجد أن الموت القلبي المفاجئ يشكل 50% من الوفيات القلبية الوعائية عند عامة السكان، وَأنّ مرضى الداء الروماتوئيدي أكثرُ عرضةً بنسبة ضعفين لحدوث الموت القلبي المفاجئ مقارنةً مع الأشخاص الطبيعيين[30]، ورغم وجود الدليل على أن الالتهاب هو المسبب لتسارع آلية التصلب العصيدي ونقص التروية القلبية عند هؤلاء المرضى إلا أن Maradit-Kremers et al[30] أظهر أن هذا التضاعف في خطر حدوث الموت القلبي المفاجئ مستمر حتى بعد التعديل من أجل عوامل الخطر القلبية ووجود قصة احتشاء عضلة قلبية، وهذا يقترح أن زيادة خطر الموت القلبي المفاجئ غير مفسرة بنقص التروية القلبية لوحده وإنما أيضاً بالتأثير المباشر للسيتوكينات الالتهابية (tnf ألفا و il−6, il−1) على قنوات البوتاسيوم والكالسيوم (على الترتيب) ، وأيضا بشكل

غير مباشر عن طريق زيادة تأثير الجملة الودية على خلايا العضلة القلبية وبالتالي إحداث تطاول في فترة كمون عمل خلايا العضلة القلبية والذي ينجم عنه تطاول في المسافة QT على تخطيط القلب الكهربائي والتي تعكس الفترة اللازمة لعود الاستقطاب البطيني وبالتالي زيادة خطر تطور متلازمة انقلاب الذرى والرجفان البطيني وصولاً للموت القلبي المفاجئ[32,31] ، لذلك يُعتبَرُ تطاول المسافة QT ذو حساسيةٍ ونوعيةٍ عاليةٍ للتنبؤ بوجود سوءٍ في الوظيفة الذاتية، وبالتالي يمكن الاستفادة منه كمشعرٍ تنبؤيّ لخطورة الوفيات القلبية الوعائية[33].

أجري هذا البحث لدراسة انتشار تطاول المسافة QT وعلاقته بفعالية ومدّة سير المرض لدى المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الروماتوئيدي عند عينةٍ مأخوذةٍ بطريقة الاعتيان العشوائي البسيط من المرضى المراجعين لمستشفيات وزارة التعليم العالي بدمشق (الأسد والمواساة الجامعيين).

هدف البحث:

1- تحديد نسبة انتشار تطاول المسافة QT بين مرضى الداء الروماتوئيدي.

2- دراسة العلاقة بين تطاول المسافة QT وفعالية المرض.

3- دراسة العلاقة بين تطاول المسافة QT ومدّة سير المرض.

مواد وطرق البحث:

- **تصميم البحث:** دراسة مقطعية مستعرضة (cross-sectional study).
- **مكان البحث:** عيادة وشعبة أمراض الجهاز الحركي في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق.
- **مدة البحث:** منذ بداية شهر تموز 2019 حتى بداية شهر تموز 2020.

- **عينة البحث:**

تألّفت عينة البحث من مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي (RA) المراجعين لمستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق خلال الفترة ما بين تموز 2019 – تموز 2020 والّذين حققوا معايير الاشتمال.

معايير الاشتمال في الدراسة:

- مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي المشخصين وفقا لمعايير الرابطة الأوروبية لمكافحة الروماتيزم (EULAR)والكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم (ACR) لعام 2010[25].
- الموافقة على المشاركة في البحث.
- العمر أكبر من 16 سنة.

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- المرضى الذين تقلّ أعمارهم عن 16 سنة، والحوامل.
- المرضى مع سوابق أحداث قلبية أو وعائية خطيرة.
- المرضى المشخص لديهم اضطرابات نظم قلبية أو يتلقون الأدوية المضادة لاضطراب النظم.
- المرضى مع اضطرابات شاردية (نقض بوتاسيوم, نقص كالسيوم, نقص مغنزيوم)
- المرضى المشخص لديهم مسبقاً متلازمة تطاول QT الموروثة.
- وجود أيّ من الشذوذات التخطيطية التالية: حصار غصن تام أيمن أو أيسر، رجفان أذيني، دليل على احتشاء عضلة قلبية سابق.
- المرضى الذين يتلقون أدوية قد تسبب تطاول بالمسافة QT مثل:
  - الصادات: مثل الماكروليدات والفلوروكينولونات
  - مضادات الفطور: الفلوكونازول، الكيتوكونازول، أو الفوريكونازول
  - مضادات الذهان ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة

- مضادات الهيستامين غير المركنة ما عدا الفيكسوفينادين، اللوراتيدين، والسيتريزين.

تم استخدام موقع Raosoft لحساب حجم العينة فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 80 مريض بتشخيص التهاب مفاصل روماتوئيدي

- **أدوات الدراسة:**

- استبيان للمعلومات الديموغرافية ومعايير الاستبعاد و الاشتمال أعد خصيصاً للدراسة.
- معايير تصنيف الكلية الأمريكية للأمراض الروماتزمية والجمعية الأوروبية للأمراض الروماتزمية لالتهاب المفاصل الروماتوئيدي ACR/EULAR 2010
- مشعر فعالية التهاب المفاصل الروماتوئيدي DAS20[35].
- نتائج التحاليل المخبرية

- **طريقة الدراسة:**

تمّ جمع البيانات في هذه الدراسة من المرضى وكان جميع المشاركين في البحث على درايةٍ تامةٍ بالإجراء وقد تمّ أخذ موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة في البحث بعد تلقي المعلومات الكافية.

تمّ وضع تشخيص التهاب المفاصل الروماتوئيدي وفقاً لمعايير الرابطة الأوروبية لمكافحة الروماتيزم (EULAR) والكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم (ACR) لعام 2010[25].

خضع المشاركين في البحث لتقييم سريري ومختبري على الشكل التالي:

التقييم السريري: شمل أخذ قصة سريرية مفصلة وإجراء فحص سريري وتوثيق المعلومات التالية:

- العمر
- الجنس
- التدخين

- عوامل الخطر القلبية
- مدة المرض
- الشكايات الرئيسية
- القصة المرضية
- القصـــة الدوائية: اســـتبعد جميع المرضـــى الذين تلقّوا أحد الأدوية المتهمة بإحداث تطاول QT خلال الأسبوعين السابقين لإجراء تخطيط القلب الكهربائي.
- تحديد عدد المفاصل المتورمة والمفاصل المؤلمة بالجس.

التقييم المختبري:

- **ECG:**

تمّ إجراء تخطيط قلب كهربائي (ECG) لجميع المرضـى وذلك عبر جهازٍ ذي 12 مسـرى وتمّ حسـاب المسـافة QT المصحّحة حسب معدل ضربات القلب في الدقيقة وذلك عن طريق قانون Bazett:

($QT_{BAZ} = QT \div \sqrt{RR}$)، تمّ اعتماد المسربين II و V5 لحسابها حيث تمثّل المسافة من بداية المركب البطيني حتى نهاية موجة T [34].

يُعرَّف تطاول المسـافة QT حسـب الجمعية الأمريكية لأمراض القلب: أكثرمن 450 ميلي ثانية عند الرجال وأكثر من 460 ميلي ثانية عند النساء [14].

تمّ تقييم تخطيط القلب الكهربائي للبحث عن التبدلات التي قد تؤثّر على المســـافة QT مثل: حصـــارات الحزم، التسرعات البطينية وفوق البطينية، وتبدلات القطعة ST الناجمة عن نقص التروية.

- **التحاليل الدموية المخبرية:**

تمّ إجراء التحاليل المخبرية التالية لجميع المرضى بنفس وقت إجراء تخطيط القلب:

- بوتاسيوم: تمّ استبعاد نقص البوتاسيوم المعرَّف بأنّه تركيز دموي < 3.5 ميلي مول/لتر
- كالسيوم: تمّ استبعاد نقص كالسيوم المعرَّف بأنّه تركيز دموي < 9 مغ/دل.
- مغنيزيوم: تمّ استبعاد نقص المغنيزيوم المعرَّف بأنّه تركيز دموي < 1.3 مغ/دل
- CRP ,ESR

تمّ حساب فعالية المرض عند جميع المرضى عبر مشعر DAS28–ESR ومن خلاله تمّ تقسيم المرضى الى مجموعتين [35]:

- المجموعة الأولى: المرضى ذوي الفعالية المنخفضة (DAS28–ESR < 3.2)
- المجموعة الثانية: المرضى ذوي الفعالية المتوسطة والشديدة (DAS28–ESR ≤ 3.2)

DAS28: هو مشعر لقياس فعالية المرض عند مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي وتقييم الاستجابة للعلاج ويعتمد على [35]:

- عدد المفاصل الممضة
- عدد المفاصل المتورمة
- تقييم المريض لشدة ألمه من 100%
- قيمة ESR أو CRP, وفي دراستنا تمّ اعتماد ESR

الطرق الإحصائية المتبعة:

أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة 20) IBM) Corporation, Armonk, New York, USA) و كذلك برنامج Excel 2010. تم اعتبار القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 (P value < 0.05) هامّةً إحصائياً.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical):

- للمتغيرات الفئوية: قمنا بالاعتماد على التكرار، النسب المئوية، والأشكال البيانية (Bar chart).
- للمتغيرات المتواصلة: تم استخدام مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، المجال).

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical):

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

– اختبار ت ستودنت (t – student test) والتعبير عنه بـ " t " لمقارنة المتغيرات المتواصلة.

– اختبار كاي مربع (chi–square) والتعبير عنه بـ " X^2 " لمقارنة المتغيرات الفئوية ذات التوزع الطبيعي.

– تمّت دراسة علاقة الارتباط الخطي بين المسافة QT وكلٍّ من العمر، مدّة المرض، عيار CRP، وقياس ESR باستخدام معامل ارتباط بيرسون (r).

الاعتبارات الأخلاقية: تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين، آراءهم، وكرامتهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامة قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر. يجب أن تكون هاتان القيمتان ركيزتي الاعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث. في بحثنا هذا، تم الالتزام بالاعتبارات الأخلاقية من المصداقية، الثقة، والالتزام بسرية المعلومات من خلال العودة إلى سجلات المرضى والحصول على النتائج المخبرية دون إلحاق الأذى بهم.

النتائج

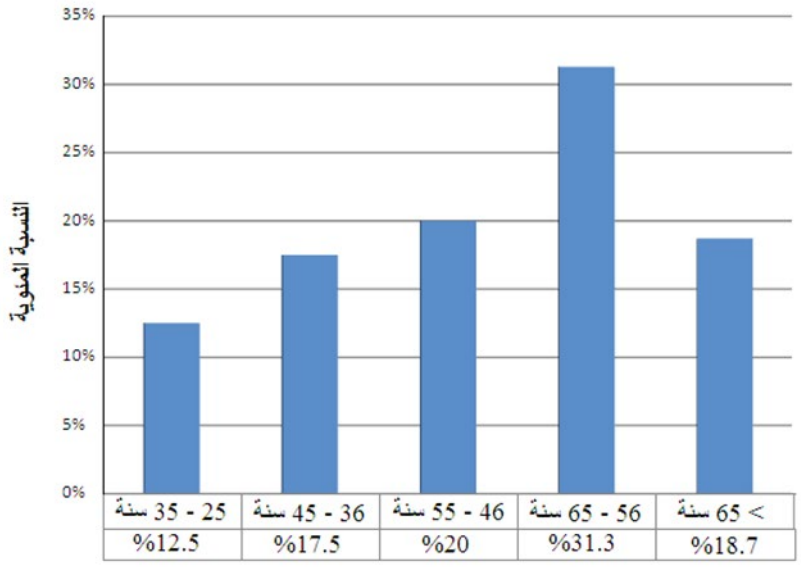
1-العمر

بلغ متوسّط عمر مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي في البحث 57 ± 9.4 سنة بمجال تراوح ما بين 25 – 80 سنة.

يوضّح الجدول (2) والشكل (5) توزّع مرضى البحث وفقاً للفئات العمرية.

الجدول (2): توزّع مرضى البحث وفقاً للفئات العمرية

الفئة العمرية	العدد	النسبة المئوية
25 – 35 سنة	10	%12.5
36 – 45 سنة	14	%17.5
46 – 55 سنة	16	%20
56 – 65 سنة	25	%31.3
> 65 سنة	15	%18.7
المجموع	**80**	**%100**



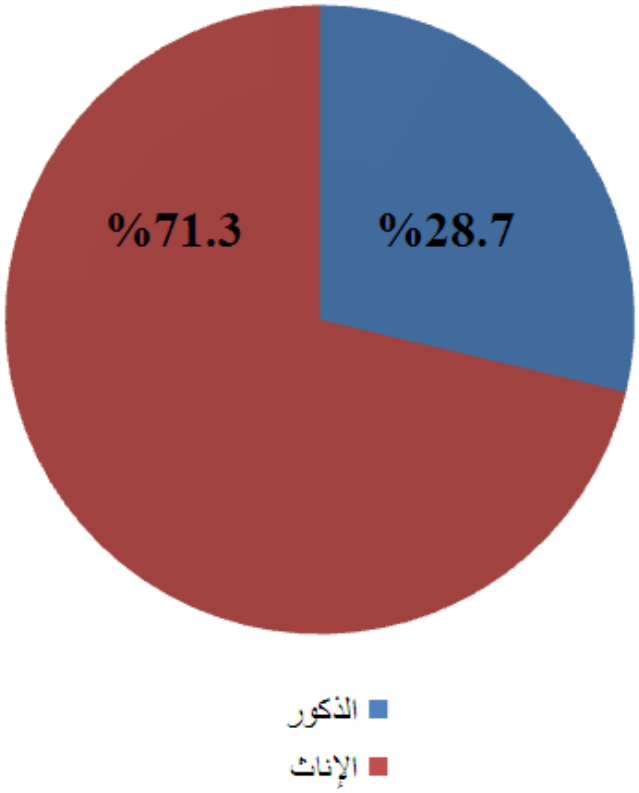
الشكل (5): توزّع مرضى البحث وفقاً للفئات العمرية

2-الجنس

بلغ عدد الإناث في البحث 57 مريضة بنسبة 71.3% من عينة البحث، وشكّل الذكور 28.7% من العينة بواقع 23 مريض. كما هو موضّح في الجدول (3) والشكل (6).

الجدول (3): توزّع مرضى البحث وفقاً للجنس

الجنس	العدد	النسبة المئوية
الذكور	23	%28.7
الإناث	57	%71.3
المجموع	**80**	**%100**



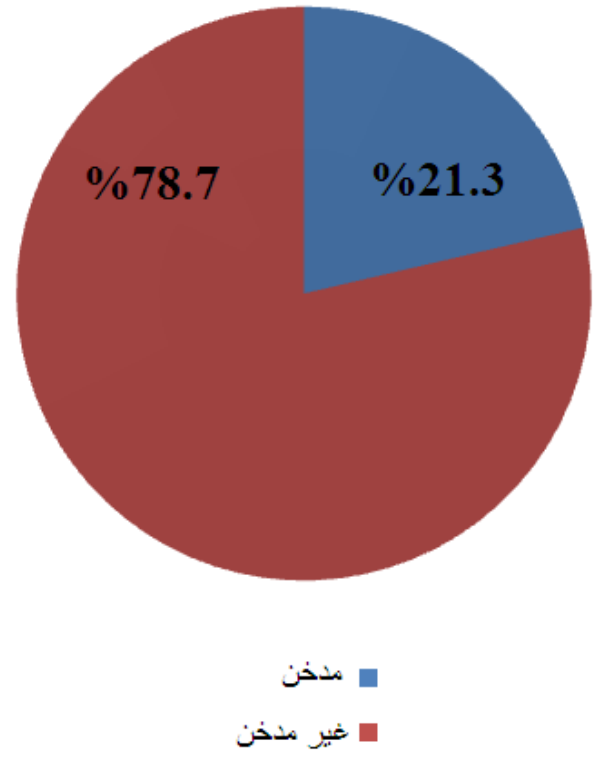
الشكل (6): توزّع مرضى البحث وفقاً للجنس

2-التدخين

بلغ عدد المدخنين في البحث 17 مريض بنسـبة 21.3% من عينة البحث، وشـكّل غير المدخنين78.7% من العينة بواقع 63 مريض. كما هو موضّح في الجدول (4) والشكل (7).

الجدول (4): توزّع مرضى البحث وفقاً للتدخين

التدخين	العدد	النسبة المئوية
مدخن	17	%21.3
غير مدخن	63	%78.7
المجموع	**80**	**%100**



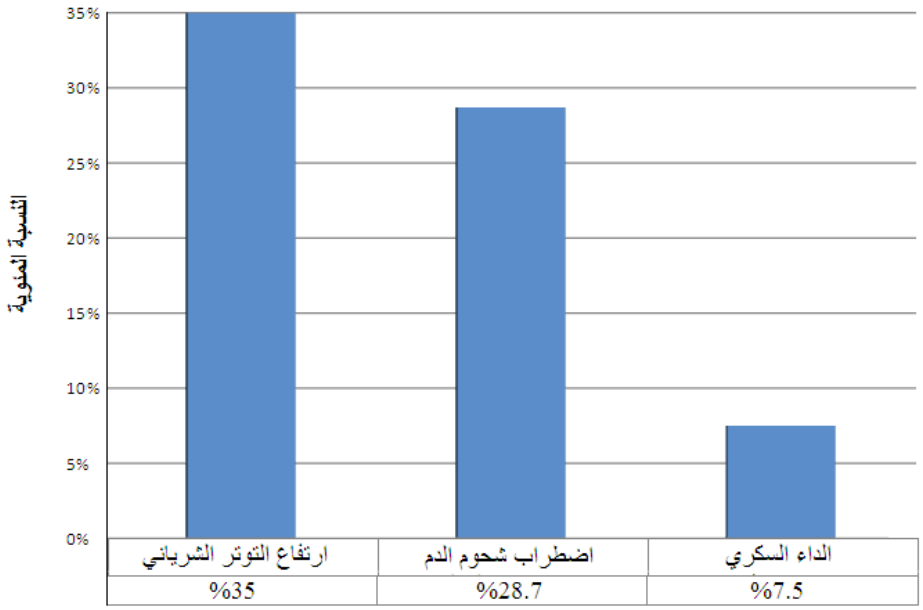
الشكل (7): توزّع مرضى البحث وفقاً للتدخين

3-عوامل الخطر القلبية

يوضّح الجدول (5) والشكل (8) نسب انتشار عوامل الخطر القلبية لدى أفراد عينة البحث.

الجدول (5): انتشار عوامل الخطر القلبية لدى مرضى البحث

عوامل الخطر القلبية	العدد	النسبة المئوية
ارتفاع التوتر الشرياني	28	%35
اضطراب شحوم الدم	23	%28.7
الداء السكري	6	%7.5



الشكل (8): انتشار عوامل الخطر القلبية لدى أفراد عينة البحث

4-التحاليل الدموية المخبرية

يوضّح الجدول (6) متوسّط نتائج التحاليل الدموية المخبرية.

الجدول (6): متوسّط نتائج التحاليل الدموية المخبرية

الاختبار	المتوسّط ± الانحراف المعياري	المجال
بوتاسيوم المصل (ميلي مول/ل)	0.39 ± 4.1	5 – 3.5
كالسيوم المصل (مغ/دل)	0.42 ± 9.1	10.5 – 9
مغنزيوم المصل (مغ/دل)	0.3 ± 2.02	2.1 –1.3
ESR (مم/سا)	18 ± 27.5	48 – 16
CRP (مغ/ل)	11.6 ± 22	61 – 10

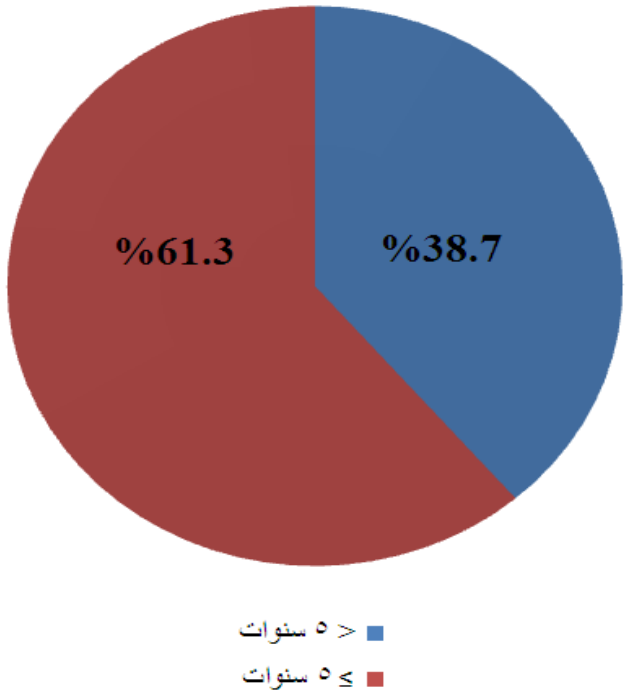
5-مدّة تشخيص المرض

بلغ متوسّط مدّة تشخيص التهاب المفاصل الروماتوئيدي في البحث 9 ± 4.4 سنة بمجال تراوح ما بين 3– 15 سنة.

يوضّح الجدول (7) والشكل (9) توزّع مرضى البحث وفقاً لفئات مدّة تشخيص المرض.

الجدول (7): توزّع مرضى البحث وفقاً لفئات مدّة تشخيص المرض

مدّة تشخيص المرض	العدد	النسبة المئوية
< 5 سنوات	31	%38.7
≤ 5 سنوات	49	%61.3
المجموع	80	%100



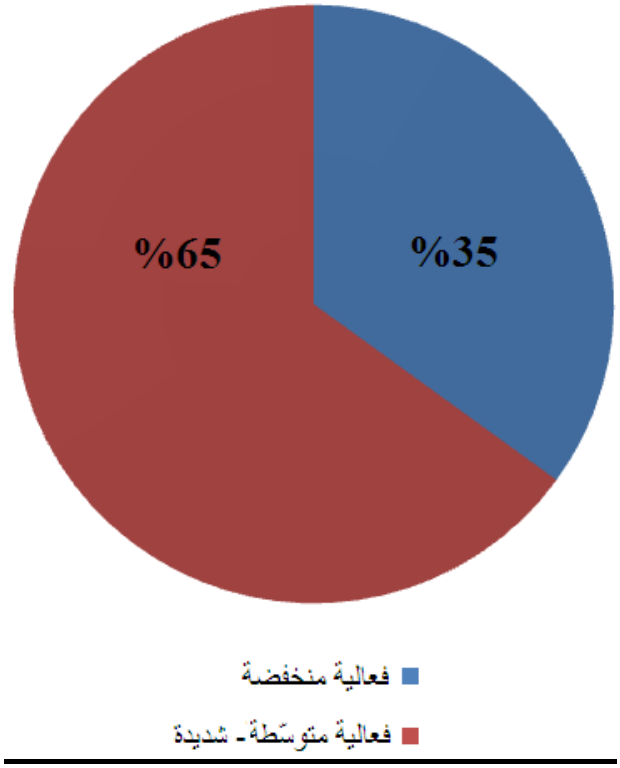
الشكل (9): توزّع مرضى البحث وفقاً لفئات مدّة تشخيص المرض

6-فعالية التهاب المفاصل الروماتوئيدي (DAS28-ESR)

بلغ متوسّط DAS28-ESR لدى مرضى البحث 4.1 ± 1.37. يوضّح الجدول (8) والشكل (10) توزّع مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي في البحث وفقاً لـ DAS28-ESR.

الجدول (8): توزّع مرضى البحث وفقاً لـ DAS28-ESR

تصنيف DAS28-ESR	العدد	النسبة المئوية
فعالية منخفضة (DAS28 < 3.2)	28	%35
فعالية متوسّطة – شديدة (DAS28 ≤ 3.2)	52	%65



الشكل (10): توزّع مرضى البحث وفقاً لـ DAS28 ESR

7- مشعرات ECG

بلغ متوسّط معدّل النبض القلبي لمرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي في البحث 70 ± 11 نبضة/دقيقة.

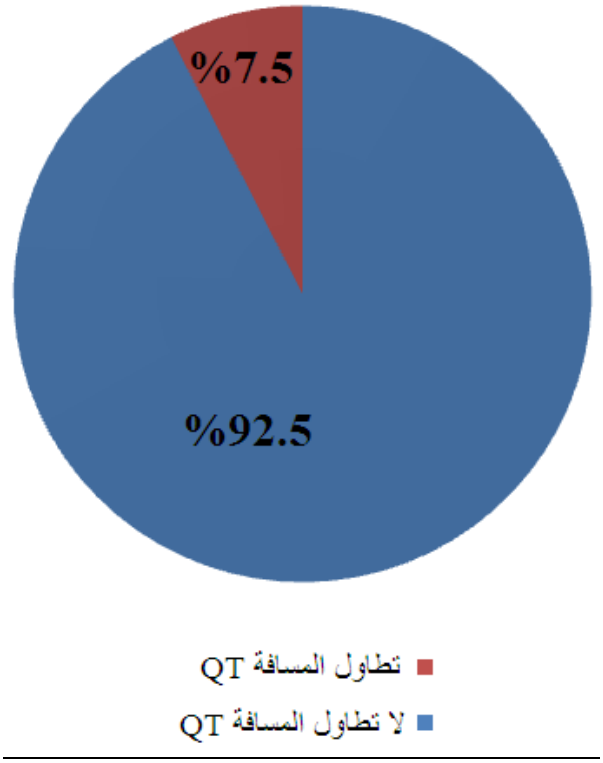
بلغ متوسّط المسافة QT المصحّحة حسب معدل ضربات القلب في الدقيقة المحسوبة عن طريق قانون Bazett:

413 ± 30 ميلي ثانية.

تمّ تعريف تطاول المسافة QT حسب الجمعية الأمريكية لأمراض القلب بأنه أكثرمن 450 ميلي ثانية عند الرجال وأكثر من 460 ميلي ثانية عند النساء. يوضّح الجدول (10) والشكل (12) نسبة انتشار تطاول المسافة QT لدى مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي في البحث.

الجدول (9): انتشار تطاول المسافة QT لدى مرضى البحث

المسافة QT	العدد	النسبة المئوية
تطاول QT	6	%7.5
لا تطاول QT	74	%92.5



الشكل (11): انتشار تطاول المسافة QT لدى مرضى البحث

8-العلاقة بين المسافة QT وعمر المريض

بلغ متوسّط عمر مجموعة مرضى RA مع تطاول المسافة QT: 61 ± 8 سنة، وبلغ متوسّط عمر مجموعة مرضى RA بدون تطاول المسافة QT: 54 ± 10.5 سنة. يوضّح الجدول (11) مقارنة لمتوسّط العمر بين المجموعتين.

الجدول (10): مقارنة متوسّط العمر وفقاً لتطاول المسافة QT عند مرضى RA

المجموعة	العمر (متوسّط ± انحراف معياري) (سنة)	t- test	P-value
تطاول QT	61 ± 8		
لا تطاول QT	54 ± 10.5	1.59	0.0457

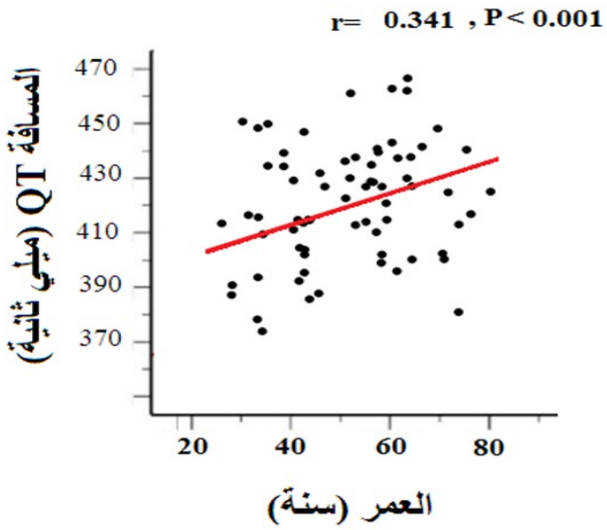
كان متوسّط عمر مرضى RA مع تطاول المسافة QT أكبر بفارق هام إحصائياً مقارنةً بالمرضى بدون تطاول المسافة QT (P<0.05).

يوضّح الجدول (12) والشكل (13) علاقة الارتباط الخطي (ارتباط بيرسون) بين العمر وطول المسافة QT لدى مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي.

الجدول (11): علاقة الارتباط الخطي بين العمر وطول المسافة QT لدى مرضى RA

العلاقة	r	P-value	الدلالة
العمر وطول المسافة QT	0.341	<0.001	هنالك ارتباط خطي إيجابي قوي هام إحصائياً

وجد ارتباط خطي إيجابي هام إحصائياً بين عمر مريض التهاب المفاصل الروماتوئيدي وطول المسافة QT (P<0.05)، أي كلما تقدّم العمر تزداد المسافة QT.



الشكل (12): علاقة الارتباط الخطي (ارتباط بيرسون) بين العمر وطول المسافة QT لدى مرضى RA

9-العلاقة بين المسافة QT وجنس المريض

بلغ متوسّط المسافة QT عند مرضى RA الذكور 421 ± 29.4 ميلي ثانية، وبلغ متوسّط المسافة QT عند مريضات RA الإناث 408 ± 28.7 ميلي ثانية. يوضّح الجدول (13) مقارنة لمتوسّط المسافة QT بين المجموعتين.

الجدول (12): مقارنة متوسّط المسافة QT حسب جنس مرضى RA

الجنس	المسافة QT (متوسّط ± انحراف معياري) (ميلي ثانية)	t- test	P-value
الذكور	421 ± 29.4		
الإناث	408 ± 28.7	1.821	0.0362

كان متوسّـــط طول المســـافة QT لدى مرضـــى RA الذكور أكبر بفارق هام من الناحية الإحصـــائية مقارنةً بالمريضات الإناث (P<0.05).

11-العلاقة بين المسافة QT ومدّة تشخيص المرض

بلغ متوسّط مدّة تشخيص المرض في مجموعة مرضى RA مع تطاول المسافة QT: 9.1 ± 4.5 سنة، وبلغ متوسّط مدّة تشخيص المرض في مجموعة مرضى RA بدون تطاول المسافة QT: 8.8 ± 4.3 سنة. يوضّح الجدول (14) مقارنة لمتوسّط مدّة تشخيص المرض بين المجموعتين.

الجدول (13): مقارنة متوسّط مدّة تشخيص المرض وفقاً لتطاول المسافة QT

المجموعة	مدّة المرض (متوسّط ± انحراف معياري) (سنة)	t- test	P-value
تطاول QT	9.1 ± 4.5		
لا تطاول QT	8.8 ± 4.3	0.163	0.435

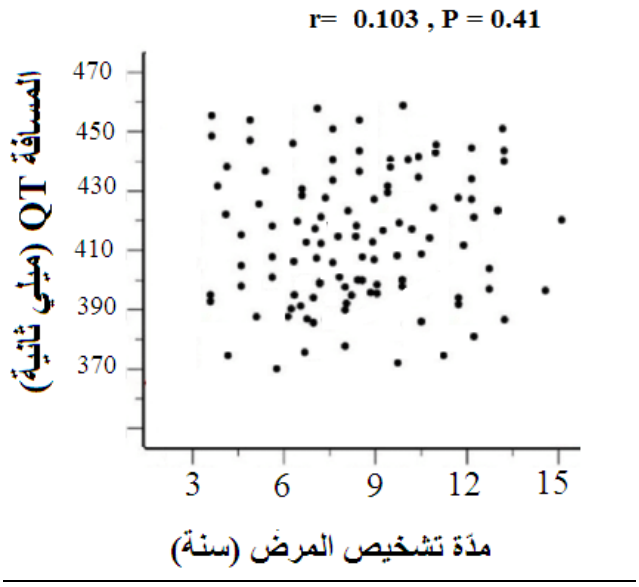
لم يكن هنالك فرق هام من الناحية الإحصـــائية في متوسّـــط مدّة تشـــخيص التهاب المفاصـــل الروماتوئيدي بين المرضى مع تطاول المسافة QT والمرضى بدون تطاول المسافة QT (P>0.05).

يوضّـح الجدول (15) والشـكل (14) علاقة الارتباط الخطي (ارتباط بيرسـون) بين مدّة تشـخيص المرض وطول المسافة QT لدى مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي.

الجدول (14): علاقة الارتباط الخطي بين مدّة تشخيص المرض وطول المسافة QT لدى مرضى RA

العلاقة	r	P–value	الدلالة
مدّة تشخيص المرض وطول المسافة QT	0.103	0.41	هنالك ارتباط خطي عكسي ضعيف غير هام إحصائياً

وجد ارتباط خطي إيجابي ضعيف غير هام إحصائياً بين مدّة تشخيص التهاب المفاصل الروماتوئيدي وطول المسافة QT.



الشكل (13): علاقة الارتباط الخطي (ارتباط بيرسون) بين مدّة تشخيص RA وطول المسافة QT

12–العلاقة بين المسافة QT والمشعرات الالتهابية

يوضّح الجدول (16) مقارنة لمتوسّط كلٍّ من CRP وESR بين مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي مع تطاول المسافة QT والمرضى بدون تطاول المسافة QT.

الجدول (15): مقارنة متوسّط CRP وESR وفقاً لتطاول المسافة QT عند مرضى RA

المشعر الالتهابي	المجموعة		t–test	P–value
	تطاول QT	لا تطاول QT		
CRP (مغ/ل)	10 ± 30	11.9 ± 19	2.198	0.015
ESR (مم/سا)	16 ± 29.6	19 ± 26.4	0.4	0.344

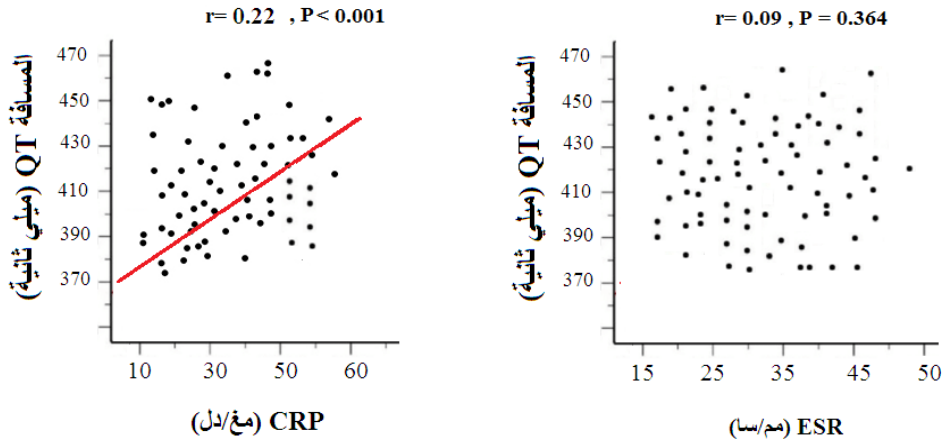
كان متوسّط CRP لدى مرضى RA مع تطاول المسافة QT أكبر بفارق هام إحصائياً مقارنةً بالمرضى بدون تطاول المسافة QT (P= 0.015)، في حين لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسّط ESR بين المجموعتين (P= 0.344).

يوضّح الجدول (17) والشكل (15) علاقة الارتباط الخطي (ارتباط بيرسون) بين قيم CRP وESR من جهةٍ وطول المسافة QT من جهةٍ أخرى لدى مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي.

الجدول (16): علاقة الارتباط الخطي بين طول المسافة QT وكلٍّ من CRP وESR لدى مرضى RA

العلاقة	r	P–value	الدلالة
CRP وطول المسافة QT	0.22	< 0.01	هنالك ارتباط خطي إيجابي قوي هام إحصائياً
ESR وطول المسافة QT	0.09	0.364	هنالك ارتباط خطي إيجابي ضعيف غير هام إحصائياً

وجد ارتباط خطي إيجابي هام إحصائياً بين CRP وطول المسافة QT (P<0.01)، أي كلما ارتفعت قيم CRP تزداد المسافة QT، في حين وجد ارتباط خطي إيجابي ضعيف غير هام إحصائياً بين ESR وطول المسافة QT.



الشكل (14): علاقة الارتباط الخطي (ارتباط بيرسون) بين طول المسافة QT وكلٍّ من CRP وESR

13-العلاقة بين المسافة QT وفعالية المرض

بلغ متوسّط DAS28-ESR في مجموعة مرضى RA مع تطاول المسافة QT 4.2 ± 1.4، وفي مجموعة مرضى RA بدون تطاول المسافة QT 3.7 ± 1.16. يوضّح الجدول (18) مقارنة لمتوسّط DAS28-ESR بين المجموعتين.

الجدول (17): مقارنة متوسّط DAS28-ESR وفقاً لتطاول المسافة QT عند مرضى RA

المجموعة	DAS28-ESR (متوسّط ± انحراف معياري)	t- test	P-value
تطاول QT	4.2 ± 1.4		
لا تطاول QT	3.7 ± 1.16	1.009	0.32

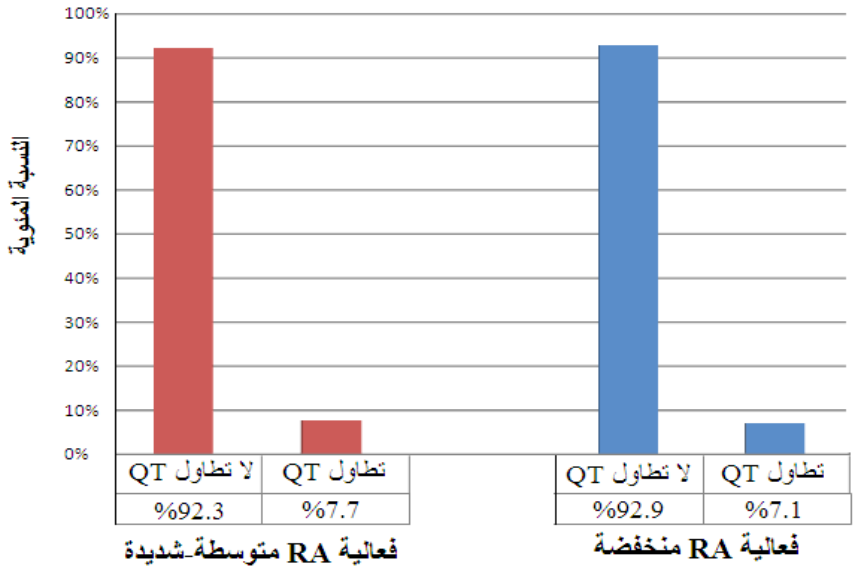
لم يكن هنالك فرق هام إحصـــائياً في متوسّـــط DAS28–ESR بين مرضـــى RA مع تطاول المســـافة QT والمرضى بدون تطاول المسافة QT (P>0.05).

وجد تطاول المسافة QT لدى 7.1% من مرضى RA ذوي الفعالية المنخفضة ولدى 7.7% من المرضى ذوي الفعالية المتوسطة–الشديدة. يوضّح الجدول (19) والشكل (16) توزّع تطاول المسافة QT وفقاً لفعالية التهاب المفاصل الروماتوئيدي.

الجدول (18): توزّع تطاول المسافة QT وفقاً لفعالية التهاب المفاصل الروماتوئيدي

المجموعة	فعالية المرض		X^2–test	P–value
	فعالية منخفضة (28 مريض)	فعالية متوسّطة – شديدة (52 مريض)		
تطاول QT	(%7.1) 2	(%7.7) 4		
لا تطاول QT	(%92.9) 26	(%92.3) 48	0.008	0.92

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في نسبة انتشار تطاول المسافة QT وفقاً لفعالية المرض المقدّرة بمقياس DAS28–ESR (P>0.05).



الشكل (15): توزّع تطاول المسافة QT وفقاً لفعالية التهاب المفاصل الروماتوئيدي

مناقشة النتائج والمقارنة مع الدراسات العالمية

يُعتقد أنّ زيادة الأمراض القلبية الوعائية في التهاب المفاصل الروماتوئيدي ناتجةٌ عن تشارك زيادة عوامل الخطر التقليدية وعوامل الخطر النوعية للمرض، وربّما الأهم من ذلك الالتهاب الجهازي المزمن[36]. أظهرت الدراسات الحشدية الكبيرة المختلفة في وقتٍ متأخرٍ من القرن العشرين وأوائل القرن الحادي والعشرين أنّه يمكن تحسين فعالية المرض الالتهابية والعجز في التهاب المفاصل الروماتوئيدي من خلال إستراتيجيات العلاج بالأدوية الصنعية و/أو البيولوجية المعدّلة لسير المرض[37].

إنّ تطاول المسافة QT هو عاملُ خطرٍ مستقلٍ للأمراض القلبية الوعائية [38]. وجد أن كلٌّاً من تطاول المسافة QT المتوسّط (420–440 ميلي ثانية) والكبير (> 440 ميلي ثانية) منبئاً بالوفاة لجميع الأسباب عند الأفراد الأصحّاء في منتصف العمر [39]. وأظهر Panoulas et al أنّ كل زيادةٍ قدرها 50 ميلي ثانية في المسافة QT لدى مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي تترافق بمضاعفة خطر الوفيات لجميع الأسباب [19].

شملت دراستنا هذه 80 مريض بتشخيص التهاب مفاصل روماتوئيدي

. كان متوسّط عمر المرضى 57 ± 9.4 سنة بمجال تراوح ما بين 25 – 80 سنة، شكّلت الإناث 71% من عينة البحث وشكّل الذكور 29%.

بلغ متوسّط المسافة QT المصحّحة حسب معدل ضربات القلب في الدقيقة المحسوبة عن طريق قانون Bazett: 413 ± 30 ميلي ثانية. تمّ تعريف تطاول المسافة QT حسب الجمعية الأمريكية لأمراض القلب بأنه أكثرمن 450 ميلي ثانية عند الرجال وأكثر من 460 ميلي ثانية عند النساء.

أظهرت دراستنا أن تطاول المسافة QT وجد عند 7.5% من أفراد عينة البحث.

في دراسة (Erre et al) [36] في إيطاليا عام 2019 وهي دراسة حالة – شاهد مقطعية مستعرضة كبيرة شملت 646 مريض التهاب مفاصل روماتوئيدي و317 من الأفراد الأصحّاء (مجموعة الشاهد)، بمقارنة نسبة انتشار تطاول QT لدى مرضى RA مع نسبة الانتشار لدى مجموعة الشاهد لم يكن هناك فرق هام من الناحية الإحصائية (5.3% مقابل 6.3%) (P=0.5). بالرغم من أنّ متوسّط قيم المسافة QT لدى مرضى RA كان أعلى بفرق هام إحصائياً مقارنةً بالشاهد (412 ± 29 ميلي ثانية مقابل 407 ± 28 ميلي ثانية) (P= 0.01).

في دراسة (Chauhan et al) [37] في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2015 وهي دراسة حشدية معتمدة على السكّان شملت 650 مريض التهاب مفاصل روماتوئيدي و650 من الأفراد الأصحّاء بين عامي 1988 – 2007 بمتوسّط مدّة متابعة لمدة 12 سنة لمرضى RA و13 سنة للأفراد الأصحّاء، لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في معدّل حدوث تطاول المسافة QT بين مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي (15%) والأفراد الأصحّاء (18%) (P=0.3).

في دراسة (Kobayashi et al) [21] في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2018، وهي دراسة حالة شاهد مقطعية مستعرضة شملت 94 مريض RA و42 من الأصحّاء كمجموعة شاهد قيمت المسافة QT عند مرضى RA وتراجعها بعد 24 أسبوع من العلاج بمثبط إنترلوكين 6- (tocilizumab) وجد أن متوسط طول المسافة QT عند مرضى الRA أكبر بفارق هام إحصائياً مقارنة بمجموعة الشاهد (422 vs 412 ms) (P(<0.001.

في دراسة (Cindas et al) [38] التركية التي نشرت عام 2002 التي شملت 40 مريض التهاب مفاصل روماتوئيدي و48 شاهد وجدت ان قيم المسافة QT عند مرضى الداء الروماتوئيدي أكبر بفارق هام إحصائيا مقارنة مع مجموعة الشواهد (348±11.9 vs 209±4.2 ms) P(0.001).

- **العلاقة بين تطاول المسافة QT والخصائص الديموغرافية**

في دراستنا، كان متوسّط عمر مرضى RA مع تطاول المسافة QT أكبر بفارق هام إحصائياً مقارنةً مع المرضى بدون تطاول المسافة QT (61 ± 8 سنة مقابل 54 ± 10.5 سنة) (P<0.05). وجد ارتباط خطي إيجابي هام إحصائياً بين عمر مريض التهاب المفاصل الروماتوئيدي وطول المسافة QT (r= 0.341, P<0.05)، أي كلما تقدّم العمر تزداد المسافة QT.

في دراستنا، كان متوسّط طول المسافة QT لدى مرضى RA الذكور أكبر بفارق هام من الناحية الإحصائية مقارنةً بالمريضات الإناث (421 ± 29.4 ميلي ثانية مقابل 408 ± 28.7 ميلي ثانية) (P<0.05).

تتوافق نتائج دراستنا مع دراسة (Erre et al) [36] التي أظهرت أنّ كل زيادة 10 سنوات في عمر مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي تترافق مع نسبة أرجحية 1.3 لحدوث تطاول QT، وأنّ جنس الذكور يزيد من خطر تطاول QT لدى مرضى RA بنسبة أرجحية 2.16 (P<0.05).

في دراسة (Panoulas et al) [19] في المملكة المتحدة عام 2014 التي درست علاقة تطاول المسافة QT مع أسباب الوفيات عند 357 مريض التهاب مفاصل روماتوئيدي وجد ارتباطاً خطياً إيجابياً هامّاً من الناحية الإحصائية بين عمر مريض التهاب المفاصل الروماتوئيدي وطول المسافة QT (r= 0.231, P<0.001)، ولكنها بما يتناقض مع نتائج دراستنا، أظهرت أنّ جنس الإناث أكثر ارتباطاً مع تطاول المسافة QT.

في دراسة (Pardilla et al) [39] في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2016, تمّت دراسة خصائص ECG لدى 139 مريض RA ومقارنتها مع 50 مريض ذئبة حمامية جهازية. كان طول المسافة QT عند الإناث أكبر منه عند الذكور (0.03)P.

في دراسة (Kobayashi et al) [21] في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2018، وهي دراسة حالة شاهد مقطعية مستعرضة شملت 94 مريض RA و42 من الأصحّاء كمجموعة شاهد قيمت المسافة QT عند مرضى RA وتراجعها بعد 24 أسبوع من العلاج بمثبط إنترلوكين 6- (tocilizumab)، لم يكن هنالك ارتباط بين عمر أو جنس مرضى RA من جهةٍ والمسافة QT من جهةٍ أخرى.

- **العلاقة بين تطاول المسافة QT والمشعرات الالتهابية**

أظهرت دراستنا وجود ارتباط خطي إيجابي هام إحصائياً بين CRP وطول المسافة QT (r=0.22, P<0.01), أي كلما ارتفعت قيم CRP تزداد المسافة QT, في حين وجد ارتباط خطي إيجابي ضعيف غير هام إحصائياً بين ESR وطول المسافة QT.

تتوافق نتائج دراستنا مع دراسة (Adlan et al)[40] في المملكة المتحدة عام 2015 والتي شملت 112 مريض التهاب مفاصل روماتوئيدي (71% إناث, 29% ذكور, متوسّط عمر 62 سنة). أظهرت تلك الدراسة وجود علاقة إيجابية هامة إحصائياً بين CRP وتطاول المسافة QT (r= 0.223, P= 0.009).

في دراسة (Pardilla et al) [39] في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2016, تمّت دراسة خصائص ECG لدى 139 مريض RA ومقارنتها مع 50 مريض ذئبة حمامية جهازية. أظهرت تلك الدراسة أنّ ارتفاع CRP لدى مرضى RA يترافق مع زيادة خطر تطاول المسافة QT P(0,046).

في دراسة (Panoulas et al) [19] وجد ارتباط هام احصائيا بين تطاول المسافة QT و كل من الCRP P(0.005) ، والESR P(0.023).

أيضا وجدت دراسة (Chauhan et al) [37] أن ارتفاع الESR عند مرضى الRA وقت التشخيص ترافق مع زيادة خطورة تطاول المسافة QT.

قدمت دراسة (Kobayashi et al) [21] دليلاً على أن الالتهاب في RA مرتبط بتطاول QT، والذي يمكن عكسه باستخدام مضادات الالتهاب حيث أن ارتفاع الCRP ترافق مع زيادة في تطاول المسافة QTP(0.001). في تلك الدراسة، خضع المرضى للعلاج بـــ tocilizumab لمدة 24 أسبوع, مما أدى إلى انخفاض كبير في المسافة QT. قدمت الدراسة أدلة مباشرة على أن السيطرة على الالتهاب في مرضى RA بمثبطات إنترلوكين −6 يمكن أن يقلل من خطر اضطرابات النظم القلبية، وربما يقلل خطر الموت المفاجئ، وأن التغيّر في الالتهاب (المقاس بـــ CRP) قد تنبّأ بشكلٍ مستقلٍ بالتغيّر في المسافة QT.

تقترحُ نتائج دراستنا أنّ العبء الالتهابي الأعلى يترافقُ بشكلٍ مستقلٍ بمدّةٍ أطول للمسافة QT. بالنظر إلى أنّ تطاول المسافة QT يزيدُ من مخاطر اضطرابات النظم المهدّدة للحياة (مثل Torsade de Pointes)، فإنّ نتائج دراستنا تتماشى مع الارتباط بين زيادة العبء الالتهابي في التهاب المفاصل الروماتوئيدي والوفيات القلبية الوعائية.

- **العلاقة بين تطاول المسافة QT ومدّة سير المرض**

في دراستنا لم يكن هنالك فرق هام من الناحية الإحصائية في متوسّط مدّة تشخيص التهاب المفاصل الروماتوئيدي بين المرضى مع تطاول المسافة QT والمرضى بدون تطاول المسافة QT (P>0.05). وجد ارتباط خطي إيجابي ضعيف غير هام إحصائياً بين مدّة تشخيص التهاب المفاصل الروماتوئيدي وطول المسافة QT.

تتوافق نتائجنا مع نتائج دراسة (Erre et al) [36]، حيث لم يكن هنالك ارتباط بين تطاول المسافة QT ومدّة المرض (كان متوسّط مدّة تشخيص المرض في تلك الدراسة طويل نسبياً وبلغ 10.6 سنة, في دراستنا كان متوسّط مدّة تشخيص المرض 9 سنوات).

في دراسة (Panoulas et al) [19] ودراسة (Pardilla et al) [39] لم يكن هناك ارتباطاً بين تطاول المسافة QT ومدّة المرض.

في دراسة (Chauhan et al) [37] كان معدل "الحدوث التراكمي" لتطاول المسافة Q عند مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي (بعد 20 سنة من حدوث RA) أعلى بفارق هام إحصائياً مقارنةً بعموم الأفراد الأصحّاء (48% مقابل 38%) (P=0.004).

في دراسة (Cindas et al) [38] التركية التي نشرت عام 2002 التي شملت 40 مريض التهاب مفاصل روماتوئيدي و48 شاهد، تم تقسيم المرضى حسب فترة المرض إلى مجموعتين (الأولى <5 سنوات، الثانية >5 سنوات) وجدت تلك الدراسة أن قيم المسافة QT أكبر بفارق هام إحصائيا عند مرضى المجموعة الأولى مقارنة مع المجموعة الثانية (469±13.4 vs 313±10.5 ms) و P(0.001).

- **العلاقة بين تطاول المسافة QT وفعالية المرض**

في دراستنا, لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسّط DAS28-ESR بين مرضى RA مع تطاول المسافة QT والمرضى بدون تطاول المسافة QT (P>0.05). وجد تطاول المسافة QT لدى 7.1% من مرضى RA ذوي الفعالية المنخفضة ولدى 7.7% من المرضى ذوي الفعالية المتوسطة-الشديدة (P>0.05).

تتوافق نتائجنا مع نتائج دراسة (Erre et al) [36]، حيث لم يكن هنالك ارتباط بين تطاول المسافة QT وفعالية المرض المقاسة حسب DAS28. كذلك لم تجد دراسة (Panoulas et al) [19] ارتباطاً بين تطاول المسافة QT وفعالية المرض حسب DAS28.

في دراسة (Pardilla et al) [39] وجد أن كل ارتفاع بمقدار واحدة في ال DAS28-CRP ترافق مع زيادة خطر تطاول المسافةQT ($\leq 460ms$) بمقدار 1.5 ضعف و$\leq 480ms$ بمقدار 1.6 ضعف (P(<0.05.

في دراسة (Kobayashi et al) [21] وجد ارتباطاً هاماً إحصائياً بين تطاول المسافة QT وفعالية المرض المقاسة بال DAS28 (P(0.012.

يمكن تفسير عدم الترابط بين تطاول QT وفعالية المرض في دراستنا بالمدّة الطويلة نسبياً للمرض (متوسّط 9 سنوات) والفعالية المتوسطة للمرض (متوسط DAS28 4.1) وبأنّ غالبية مرضى البحث معالجين بالأدوية المثبطة للمناعة والمضادة للالتهاب الذي يقلل من العبء الالتهابي والذي تجلّى من خلال القيم غير المرتفعة نسبياً من CRP وESR (متوسط CRP 22 مغ/دل, متوسّط ESR 27.5 مم/سا).

النتائج:

1- يحدث تطاول المسافة QT لدى 7.5% من مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي.

2- هنالك ارتباط خطي إيجابي (طردي) بين عمر مريض التهاب المفاصل الروماتوئيدي والمسافة QT.

3- إنّ متوسّط المسافة QT لدى مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي الذكور أكبر بفارق هام إحصائياً مقارنةً بالمريضات الإناث.

4- إنّ متوسّط CRP لدى مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي مع تطاول المسافة QT أكبر بفارق هام إحصائياً مقارنةً بالمرضى بدون تطاول المسافة QT, وهنالك ارتباط خطي إيجابي (طردي) بين قيمة CRP والمسافة QT.

5- لم يكن هنالك ارتباط بين تطاول المسافة QT وأيٍّ من مدّة تشخيص المرض أو فعالية المرض, وفسّرنا ذلك بالمدّة الطويلة نسبياً للمرض (متوسّط 9 سنوات) والفعالية المتوسطة للمرض (متوسط DAS28

4.1) وبأنّ غالبية مرضـى البحث معالجين بالأدوية المثبطة للمناعة والمضـادة للالتهاب الذي يقلل من العبء الالتهابي والذي تجلّى من خلال القيم غير المرتفعة نسـبياً من CRP وESR (متوسـط CRP 22 مغ/دل, متوسّط ESR 27.5 مم/سا).

المحددات والمعوقات:

- ✓ العينة مأخوذة فقط من مستشفيين جامعيين في دمشق، فهي لا تمثل بالضرورة كل المرضى في سوريا .
- ✓ صغر حجم العينة .
- ✓ نمط الدراسة.

التوصيات:

- إجراء دراسة في عدة مراكز سورية للوصول لنسبة تعبر عن انتشار تطاول المسافة QT عند مرضى الداء الروماتوئيدي السوريين.
- إجراء مزيد من الدراسات الحشدية المستقبلية لاستقصاء ما إذا كان تطاول المسافة QT يتنبأ بالموت القلبي المفاجئ والنتائج القلبية الوعائية الأخرى في التهاب المفاصل الروماتوئيدي.

المراجع

1. Josef S Smolen, Daniel Aletaha, Iain B McInnes. Rheumatoid arthritis. Lancet 2016; 388: 2023–38
2. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, et al: The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. Arthritis Rheum 63(3):633–639, 2011.
3. Gary S. Firestein, and Iain B. McInnes. Immuno pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. immuni.2017.02.006
4. Wang, Y., Shaked, I., Stanford, S.M., et al. (2013). The autoimmunity-associated gene PTPN22 potentiates toll-like receptor-driven,type 1 interferon-dependent immunity. Immunity 39, 111–122
5. Routsias JG, Goules JD, Goules A,et al . Autopathogenic correlation of periodontitis and rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2011 Jul. 50(7):1189-93.
6. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. Arthritis Rheum. 1999 Jun. 42(6):1219-27.
7. Carlens C, Hergens MP, Grunewald J, et al. Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Jun 1. 181(11):1217-22
8. Paul BJ, Kandy HI, Krishnan V. Pre-rheumatoid arthritis and its prevention. Eur J Rheumatol. 2017 Jun. 4 (2):161-165
9. Deane KD , O'Donnell CI, Hueber W, et al. (2010). The number of elevated cytokines and chemokines in preclinical seropositive rheumatoid arthritis predicts time to diagnosis in an age-dependent manner. Arthritis Rheum. 62, 3161–3172.
10. GARY S. FIRESTEIN, RALPH C. BUDD, SHERINE E. GABRIEL, et al . Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis . KELLEY & FIRESTEIN'S Textbook of Rheumatology .Tenth Edition.Elsevier.2017.p1116.1143-1145-1158
11. Padmanee Sharma, Klaus Wagner, Jedd D,et al. Overview of T cell activation. Nature Reviews Cancer 11, 805-812 (November 2011)
12. Shi, J., Knevel, R., Suwannalai, P , et al. (2011). Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage.Proc. Natl. Acad. Sci. USA 108, 17372–17377
13. Juarez, M., Bang, H., Hammar, F., et al. (2016). Identification of novel antiacetylated vimentin antibodies in patients with early inflammatory arthritis. Ann.Rheum. Dis. 75, 1099–1107.

14. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram Part IV: The ST Segment, T and U Waves, and the QT Interval A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. Journal of the American College of Cardiology. 2009; 53(11):982–991. [PubMed: 19281931]Carlens C, Hergens MP, Grunewald J, et al. Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Jun 1. 181(11):1217-22

15. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. Circulation 2010;121:1047–60

16. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. Lancet 1999;354:1625–33.

17. Lazzerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Long QT syndrome: an emerging role for inflammation and immunity. Front Cardiovasc Med 2015;2:26.

18. Lazzerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Systemic inflammation and arrhythmic risk: lessons from rheumatoid arthritis. Eur Heart J 2016. Published Online First

19. Panoulas VF, Toms TE, Douglas KM, et al. Prolonged QTc interval predicts all-cause mortality in patients with rheumatoid arthritis: an association driven by high inflammatory burden. Rheumatology (Oxford) 2014;53:131–7.

20. Lazzerini PE, Acampa M, Capecchi PL, Fineschi I, Selvi E, Moscadelli V, et al. Antiarrhythmic potential of anticytokine therapy in rheumatoid arthritis: tocilizumab reduces corrected QT interval by controlling systemic inflammation. Arthritis Care Res 2015;67:332-9.

21. Kobayashi H, Kobayashi Y, Yokoe I, Kitamura N, Nishiwaki A, Takei M, et al. Heart rate–corrected QT interval duration in rheumatoid arthritis and its reduction with treatment with the interleukin 6 inhibitor tocilizumab. J Rheumatol 2018;45:1620-7.

22. Gavin Clunie, Nick Wilkinson, Elena Nikiphorou,et al. Oxford Handbook of Rheumatology. Fourth Edition.Oxford university press.2018.p285

23. GARY S. FIRESTEIN, RALPH C. BUDD, SHERINE E. GABRIEL,et al .Clinical Features of Rheumatoid Arthritis . KELLEY & FIRESTEIN'S Textbook of Rheumatology .Tenth Edition.Elsevier.2017.p1174

24. Louati K, Berenbaum F. Fatigue in chronic inflammation - a link to pain pathways. Arthritis Res Ther 2015; 17:254

25. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010 Sep. 62(9):2569-81.

26. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, et al, for the American College of Rheumatology. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology Recommendations for use in clinical practice. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012. 64:640-7

27. Turesson C, Jacobsson L, Bergstrom U: Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. Rheumatology 2010, 38(7):668–674.

28. Adlan AM, Paton JF, Lip GY, Kitas GD, Fisher JP. Increased sympathetic nerve activity and reduced cardiac baroreflex sensitivity in rheumatoid arthritis. J Physiol 2017;595:967-81.

29. Masoud S, Lim PB, Kitas GD, Panoulas V. Sudden cardiac death in patients with rheumatoid arthritis. World J Cardiol 2017;9:562-73.

30. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Arthritis Rheum. 2005; 52(2):402–411. [PubMed: 15693010]

31. Zhang Y, Post WS, Blasco-Colmenares E, Dalal D, Tomaselli GF, Guallar E. Electrocardiographic QT Interval and Mortality: A Meta-analysis. Epidemiology. 2011; 22(5):660–670. 10.1097/EDE. 0b013e318225768b. [PubMed: 21709561].

32. Haugaa KH, Bos JM, Tarrell RF, Morlan BW, Caraballo PJ, Ackerman MJ. Institution-wide QT alert system identifies patients with a high risk of mortality. Mayo Clin Proc. 2013; 88(4):315–325. [PubMed: 23541006]

33. Lazzerini PE, Acampa M, Capecchi PL, Hammoud M, Maffei S, Bisogno S, et al. Association between high sensitivity C-reactive protein, heart rate variability and corrected QT interval in patients with chronic inflammatory arthritis. Eur J Intern Med. 2013; 24(4):368–374. [PubMed: 23517852].

34. BJ, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. Circulation 2009;119:e241-50.

35. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, et al, for the American College of Rheumatology. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American

College of Rheumatology Recommendations for use in clinical practice. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012. 64:640-7.

36. Erre GL, Piras A, Piga M, Fedele AL, Mangoni AA, Lazzerini PE, Gremese E, Mathieu A, Ferraccioli G, Passiu G, Saba PS; EDRA study group. QT and QT dispersion intervals in long-standing and moderately active rheumatoid arthritis: results from a multicentre cross-sectional study. Clin Exp Rheumatol. 2020 May-Jun;38(3):516-522.

37. Krati Chauhan, Michael J. Ackerman, Cynthia S. Crowson, Eric L. Matteson, and Sherine E. Gabriel. Population-Based Study of QT Interval Prolongation in Patients with Rheumatoid Arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2015 ; 33(1): 84–89.

38. Cindas A, Gökçe-Kutsal Y, Tokgözoglu L, Karanfil A. QT dispersion and cardiac involvement in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2002; 31: 22-26 [PMID: 11922196.

39. Geraldino-Pardilla L, Gartshteyn Y, Piña P, et al. ECG non-specific ST-T and QTc abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus compared with rheumatoid arthritis. Lupus Science & Medicine 2016;3:e000168.

40. Ahmed M. Adlan, Vasileios F. Panoulas, Jacqueline P. Smith, James P. Fisher, and George D. Kitas. Association Between Corrected QT Interval and Inflammatory Cytokines in Rheumatoid Arthritis. The Journal of Rheumatology 2015; 42:3

الملاحق

ملحق (1)

الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن دراسة انتشار تطاول المسافة QT عند مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي وعلاقتها بفعالية ومدّة سير المرض, وندعوك للمشاركة في هذا البحث ولك مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك، لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعنايةٍ المعلومات التالية:

- في حال الموافقة على الاشتراك، سيتمّ سحب عينات دموية لإجراء تحاليل مخبرية روتينية وسيتمّ إجراء تخطيط قلب كهربائي.
- سوف يساعد ذلك على اتخاذ القرار المناسب لعلاجك.
- سيتمّ الاطلاع على المعلومات من ملفك الطبي من قبل الباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المستشفى.
- لن يتم نشر أية معلومات متعلقة بك ذات طابع شخصي.
- أخيراً يجب أن تعلم أن عدم موافقتك على الاشتراك في هذه الدراسة لن يؤثر على تدبير مرضك.
- في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة.

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكان لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة، لذا أعلن موافقتي على الاشتراك في الدراسة.

اسم المشارك أو من ينوب عنه: .....

توقيع المشارك أو من ينوب عنه: .....

اسم الباحث: د. سندس الكيزاوي

توقيع الباحث: .....

نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث

ملحق (2)

جامعة دمشق
كليَّة الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة
استمارة بحث علمي

دراسة انتشار تطاول المسافة QT عند مرضى الداء الروماتوئيدي وعلاقتها بفعالية ومدة سير المرض

د. سندس الكيزاوي

الاسم:	العمر:
الجنس:	مكان الإقامة:
تاريخ المعاينة:	رقم الهاتف:
السوابق المرضية:	
السوابق الدوائية:	
التدخين:	
مدّة تشخيص المرض:	
التحاليل المخبرية:	
بوتاسيوم: كالسيوم: مغنزيوم: ESR: CRP:	
موجودات ECG:	
النبض: المسافة QT: موجودات أخرى	
تقييم فعالية RA حسب DAS28-ESR:	
عدد المفاصل المؤلمة بالجسّ: عدد المفاصل المتورمة: تقييم المريض لشدة ألمه من 100% : نقاط DAS28-ESR: فعالية خفية: فعالية متوسطة – شديدة:	

نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث

Abstract

Background: Patients with rheumatoid arthritis (RA) are at increased risk of cardiovascular morbidity and mortality. QT interval (which is obtained from a 12-lead ECG reflects ventricular repolarization duration and is a strong predictor of cardiovascular mortality.

Aim: To define the prevalence of prolonged QT interval in RA patients its correlation with disease activity and duration.

Materials and Methods: This was a prospective cross-sectional study conducted at Rheumatology Department, Al-Assad and Al-Mouassat University Hospitals, Damascus, during the period between July 2019 – July 2020.

QT interval corrected by Bazett's formula was calculated from standard 12-lead ECGs in 80 RA patients free of previous cardiovascular events, and it was correlated with disease activity and duration.

Results: RA patients (57 ± 9.4 years, 71.3% females) had a long mean disease duration (9 ± 4.4 years) and moderate disease activity (DAS28 =4.1 ± 1.37).

The mean QT interval was 413 ± 30 mesc, the prevalence of QT prolongation in RA patients was 7.5%.

Male gender and older age were independently associated with a higher prevalence of prolonged QT. A significant positive linear correlation was found between QT interval and CRP but not ESR or disease duration.

QT interval prolongation was not associated with DAS28/ESR (P>0.05).

Conclusion: QT prolongation is found in 7.5% of RA patients. The lack of association between QT prolongation and RA duration or activity may be related to the characteristics of our patients. Further studies in larger prospective cohorts are warranted to investigate whether QT prolongation predicts sudden cardiac death and other adverse cardiovascular outcomes in RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, QT prolongation, activity, duration.

Syrian Arab Republic
Damascus university
Faculty of medicine
Department of internal medicine

Prevalence of QT interval prolongation in patients with rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity and duration

A dissertation submitted in partial fulfillment of the

requirements for the degree of master in Rheumatology

By

Sndous Alkizawi

Supervisor

Prof.Omar Alkassem

Supervisor

Prof.Majed Abboud

Head of Internal Medicine Department

Prof. Mohamad Shehadeh Agha

2021 AD