الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

قسم الأمراض الباطنية

دراسة مستويات فيتامين (د) المصلية وعلاقتها مع فعالية المرض لدى مجموعة من مرضى الذئبة الحمامية الجهازية

Vitamin D serological levels in systemic lupus erythematous patients – association with disease activity index

بحث علمي أعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا" الماجستير"

في أمراض الجهاز الحركي

إشراف **رئاسة**

الأستاذة الدكتورة ميسون قدسي **الاستاذ الدكتور رائد ابو حرب**

إعداد طالبة الدراسات العليا

الدكتورة فاطمة خضر كردي

الإهداء :

الحمدلله الذي تتم بحمده الصالحات

لم تكن الأيام الماضية بالسهلة يوماً لولا وجودكم بجانبي

فلم أستطع يوماً أن أعبر الشارع أو أمسك الملعقة أو أقرأ حرفا لولا دعاء أمي و تشجيع أبي و ضحكة أخوتي و دعم عائلتي الكبيرة القديمة و الجديدة

و لم استطيع يوماً أن أساعد مريضا ليبتسم لولا مساعدة أساتذتي و زملائي

ولم أكن لأقف هنا لولا مساندة أستاذتي الغالية د. ميسون منذ الجولة الأولى في الاختصاص مروراً بفحص الماجستر وحتى هذه اللحظة ..

ولم استطع أن أضحك في أكثر أيامي حزناً لولا صديقاتي الحبيبات

وما كنت لأستطيع أن أكمل المشوار لولا سندي و عكازي في أسوء الأيام قبل أحلاها ..باسل

فلكم الشكر فلولاكم جميعاً لم أكن أنا كما أنا ...

الفهرس

1-القسم النظري:

1-1 الذئبة الحمامية الجهازية

- **مقدمة**
- **الوبائيات**
- **المسببات والآلية**
- العوامل المورثية
- العوامل الجينية
- العوامل البيئية
- العوامل الهرمونية
- **الآلية الإمراضية**
- **الأعراض السريرية**
- الإصابة الجلدية المخاطية
- إصابة الجهاز الحركي .
- إصابة المصليات .
- الإصابة العصبية النفسية .
- إصابة الكلية .
- إصابة القلب و الأوعية .
- إصابة الجهاز التنفسي .
- الإصابة الدموية .
- الإصابة الهضمية .
- إصابة العين.
- **االتشخيص**
- **العلاج**
- **الفعالية**
- **الإنذار**

2-1فيتامين (د)

- **مقدمة**
- **استقلاب فيتامين (د)**
- **أهمية فيتامين (د)**
- الأهمية في الجهاز الهيكلي
- الوقاية من السرطان
- الدور المناعي للفيتامين (د)
- **عوز فيتامين (د)**

3-1 العلاقة بين الذئبة الحمامية الجهازية و عوز فيتامين (د) .

2- القسم العملي:

- **فهرس الأشكال.**
- **فهرس الجداول**
- **الدراسة العملية**

2-1المواد والطرائق.

2-2الدراسة الاحصائية.

2-3النتائج.

2-4المناقشة.

2-5الخلاصة والتوصيات.

3- المراجع

4- الملحقات

فهرس الأشكال :

1- الشكل (1) : مسببات الذئبة الحمامية الجهازية و الآلية الإمراضية .
2- الشكل (2): أعراض و علامات الذئبة الحمامية الجهازية
3- الشكل (3) : طفح الفراشة.
4- الشكل (4) :الحاصة.
5- الشكل (5): الإصابة المخاطية في الذئبة.
6- الشكل (6): الإصابة المفصلية .
7- الشكل (7) الشكل الكيميائي لفيتامين (د)
8- الشكل (8) استقلاب فيتامين (د)
9- الشكل (9) استقلاب فيتامين (د) .
10- الشكل (10) تأثير الفيتامين (د) على الكالسيوم

فهرس الجداول :

1- الجدول (1) : أهم المورثات التي لها دور في الذئبة الحمامية الجهازية.
2- الجدول (2) : العوامل البيئة التي قد تلعب دوراً في الآلية الإمراضية للذئبة الحمامية الجهازية.
3- الجدول (3) أنماط الإصابة الجلدية.
4- الجدول (4) أنماط الإصابة الكلوية .
5- الجدول (5) المتلازمة النفسية العصبية
6- الجدول (6) صفات انصباب الجنب المرتبط بالذئبة.
7- الجدول (7) أنماط العلاج و مراقبة السمية.
8- الجدوا (8) المصادر الغذائية للفيتامين (د)
9- الجدول (9) عوامل خطورة الإصابة بعوز فيتامين (د).
10- الجدول (10) أعراض الإصابة بعوز فيتامين(د).
11- الجدول (11) تأثير الفيتامين (د) على الخلايا المناعية

القسم النظري

مقدمة

تعد الذئبة الحمامية الجهازية مرضاً مناعياً ذاتياً مزمناً يتميز بتشكيل أضداد تجاه مكونات النوى في مختلف الخلايا ، و تتميز بطيف واسع من الأعراض و العلامات ،و قد أدى التطور المتسارع في فهم الآلية الإمراضية و المناعية للذئبة الحمامية الجهازية إلى ظهور خيارات علاجية نوعية مختلفة .[1]

الوبائيات :

تعتبر إصابة الأفارقة الأمريكان و اللاتينين أكثر انتشاراً من إصابة البيض، ويلاحظ انتشار الإصابة بالذئبة الحمامية الجهازية في المجتمع المدني أكثر من المجتمع الريفي ولا توجد معلومات توثق معدلات الحدوث في سوريا .

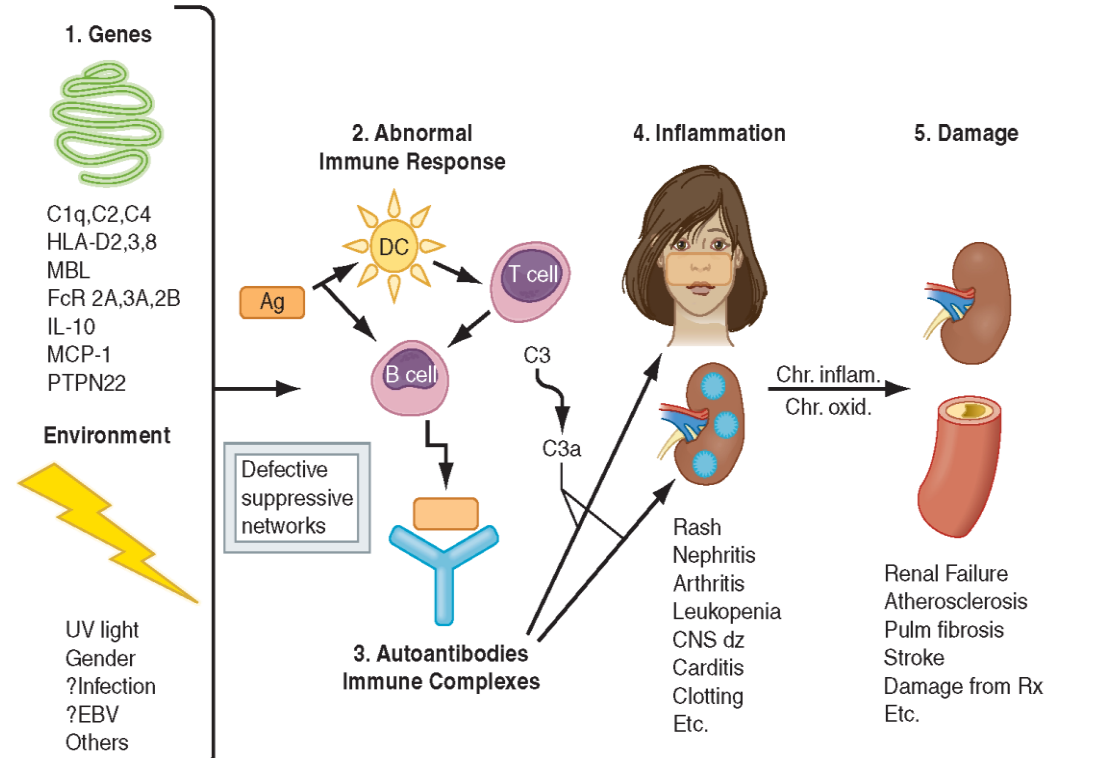
تمثل إصابة النساء 10 أضعاف إصابة الرجال وتختلف التظاهرات السريرية بين الجنسين حيث يصاب الرجال بالحساسية الضيائية بصورة أقل على عكس إصابة المصليات التي تكون أكثر شيوعاً عند الرجال وتتميز الإصابة عند الرجال بأنها تحدث في عمر متآخر مقارنة بالإصابة لدى النساء وكذلك تكون الإمراضية لديهم أشد خلال السنة الأولى.

تحدث الإصابة بين عمر 16 و 55 سنة عند 65% من المرضى بينما تحدث عند 20 % قبل عمر 16 وعند 15% بعد عمر 55 .

تتميز الذئبة الحمامية الجهازية عند الكهول بإصابة أقل للجهاز العصبي والكليتين وكذلك نسبة أقل لظاهرة رينو والحساسية الضيائية ونسبة أعلى لإصابة المصليات والجهاز الحركي[1-2-3-4-5]

المسببات و الآلية الإمراضية :

لا يوجد سبب واضح حتى الآن للذئبة الحمامية الجهازية حيث تشكل كل من العوامل الجينية والبيئية سبباً معقداً وكذلك يمثل الجنس الأنثوي عاملاً مؤهباً للإصابة. وهذه العوامل تؤدي إلى خلل في التحمل المناعي الذي يتظاهر بالاستجابة المناعية الغير سوية تجاه المستضدات النووية الداخلية.[1]



الشكل (1) مسببات الذئبة الحمامية الجهازية و الآلية الإمراضية [1]*

آ-المسببات

1- العوامل المورثية:

أظهر الجينوم البشري دوراً هاماً للمورثات في الاستجابة المناعية والالتهابية في الذئبة الحمامية الجهازية مثل (HLA-DR، PTPN22، STAT4، IRF5، BLK، FCGR2A OX40L ، BANK1، SPP1، IRAK1، TNFAIP3، C2، C4، CIq، PXK) وهذه الموجودات أظهرت أهمية سبيل انترفيرون ألفا1 وسبيل الجهاز المشابه للمستقبلات Tool like receptor TLC.

يعتبر محول الإشارات ومنشط النسخ 4 (Signal transducer and activator of transcription 4-STAT4) عامل خطورة مورثي للإصابة بالذئبة الحمامية الجهازية.[6]

2- العوامل الجينية:[7]

أهم المورثات التي لها دور في الذئبة الحمامية الجهازية:
المورثات التي لها علاقة بمستضدات الكريات البيض اليشرية - (HLA)
Extended haplotypes predispose to lupus in some ethnic groups:
HLA-B8/DRB1*0301/DQB1*0201/C4 QO (an i-Ro)
HLA-DRB1*1501/DQB1*0602 (nephritis, low levels of tumor necrosis factor-α)
HLA-DRB1*0801/DQB1*04020
HLA-A10/B18/C4A4/C4B2/ FS (associated with C2 deficiency)
DR2 (increases relative risk twofold to threefold)
DR3 (increases rel tive r sk twofold to threefold)
DR2/DQw1 (anti-Ro)
D 3/DQw2 (anti-Ro plus anti-La)
DR2 or DR3 with DQB1*0201, DQB1*0602, DQB1*0302 (ant -DNA)
DR4 with DQw5, DQw8, and others (anti-U1 RNP)
DR2 with DQw6 or DQw7 and others (anti-Sm)
DR4, D 7 with DQw7, DQw8, DQw6, and others (lupus anticoagulant)
Homozygous deficiencies of early complement components (2, C4)
المورثات التي ليس لها علاقة بالمعقدات النسيجية
Protein tyrosine phosphatase 22 (PTPN22) polymorphism c chromosome 1
C1q chromo ome 1)
FcγRIIA receptor allele (chromosome 1)
FcγRIIIA receptor allele (chromosome 1)
Promoter polymo phisms of interleukin-10 (hromosome 1)
PDCD1 polymorphisms (chromosome 2)
Interferon regulating factor 5 polymorphisms

الجدول (1) أهم المورثات التي لها دور في الذئبة الحمامية الجهازية[1]*

3- العوامل البيئية:

تعتبر كل من أشعة الشمس الفوق بنفسجية وبعض الأدوية والإنتانات عوامل بيئية مؤهبة للإصابة بالذئبة الحمامية الجهازية [8]

عوامل بيئية مؤكدة
الأشعة فوق البنفسجية فيروس ايبشتاين بار EBV
عوامل بيئية ممكنة
الإستروجين والبرولاكتين الأدوية Hydralazine - هيدرلازين Procainamide- بروكاين أميد Isoniazid – ايزونيازيد Chlorpromazine – كلوبرومازين Methyldopa – ميتيل دوبا Penicillamine – بنسلين امين Minocycline – مونوسكلين مضادات العامل المنخر للورم - Tumor necrosis factor-α inhibitors Interferon-α - انترفرون A
عوامل بيئية محتملة
عوامل غذائية Canavanine Pristane انتانات غير ابشتاين يار بعض الجراثيم

الجدول (2)

العوامل البيئة التي قد تلعب دوراً في الآلية الإمراضية للذئبة الحمامية الجهازية [1]*

4- العوامل الهرمونية:[9]

الإستروجين و البرولاكتين .

ب-الآلية الإمراضية:

بينت الدراسات تشكل الأضداد الذاتية قبل ظهور الإصابة الصريحة للذئبة الحمامية بعدة سنوات من أهم الآليات الممكنة لظهور هذه الأضداد الذاتية هي حدوث خلل في الموت الخلوي المبرمج – Apoptosis - الذي يؤدي بدوره إلى تسريع موت الخلايا واضطراب التحمل المناعي.[10]

تؤدي إعادة تنظيم المستضدات الخلوية أثناء الموت الخلوي إلى ظهور أنماط جديدة من المستضدات النووية والسيتوبلازمية التي تصبح فيما بعد هدفاً للخلايا اللمفاوية الغير مُتحملة مناعياً، بالإضافة إلى الحطام النووي الناجم عن الموت الخلوي.

تلعب الخلايا التائية دوراً واضحاً في الآلية الإمراضية للذئبة الحمامية الجهازية ، حيث وجد العديد من الاضطرابات في إشارة وعمل الخلايا اللمفاوية التائية المأخوذة من مرضى الذئبة الحمامية الجهازية حيث إن هذه الخلايا تفرز كميات أقل من الإنترولوكين IL 2-2 بالإضافة إلى خلل في الإشارة وبالتالي زيادة في تدفق الكالسيوم وربما ذلك يعود إلى الخلل في إشارة الخلايا ذات النمط CD3 .[11]

بالإضافة إلى ذلك هناك اختلافات خلوية في الأنماط الخلوية للخلايا كالخلايا السامة -NK – ذات النمط الخلوي CD8 و الخلايا البائية كذلك اختلافات في الهجرة الخلوية والالتصاق الخلوي .[12]

تنجم العديد من التظاهرات السريرية للذئبة الحمامية الجهازية عن المعقدات المناعية الجوالة التي تشكل لها الأنسجة المختلفة مستضدات هدفية ،أو ناجمة عن مهاجمة الأضداد لمكونات سطح الخلية ، هذه المعقدات المناعية سواء كانت موجهة نحو الأوعية الدموية الدقيقة أو الغشاء القاعدي للبشرة أو نحو الكلية كلها تؤدي إلى تفعيل العملية الالتهابية وبدء الأعراض المختلفة ، توضحت هذه الآلية في الذئبة الحمامية الفعالة وذلك من خلال تحديد الأضداد المختلفة مثل أضداد النوى أو الأضداد تجاه الحمض النووي الريبي منقوص الاوكسجين أو تجاه مكونات المتممة وإن هذه الأضداد أصبحت مشعراً يحدد فعالية الذئبة الحمامية الجهازية حيث أظهرت الدراسات إن المرضى الذين لديهم أضداد تجاه الجسم الريبوزومي P تزداد احتمآلية إصابتهم النفسية على سبيل المثال .[13]

أظهرت العديد من التقارير أهمية دور انترفيرون ألفا وعوامل النسخ والإشارة في الآلية الإمراضية للذئبة الحمامية الجهازية إن هذه المعرفة في الآلية المرضية إن كانت ما تزال ليست واضحة تماماً أدت إلى ظهور العلاجات الهدفية في معالجة الذئبة الحمامية الجهازية.[14]

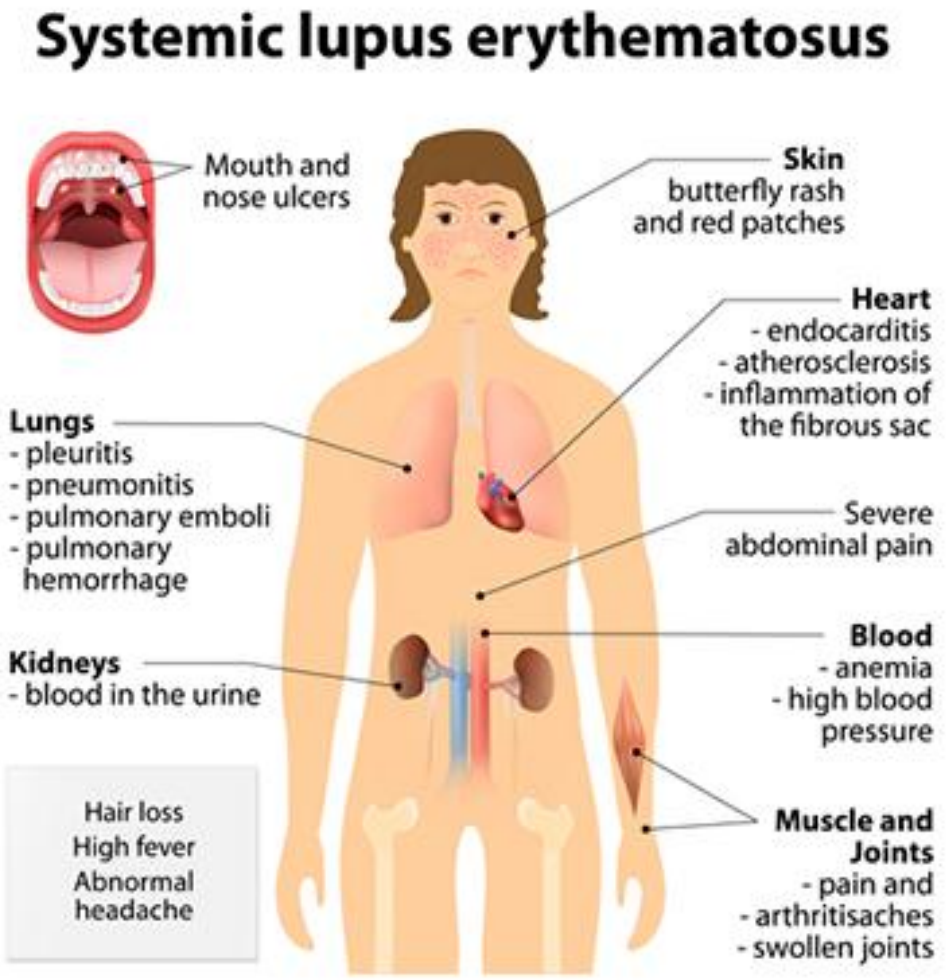
تظهر الآلية الوراثية للذئبة الحمامية الجهازية بوضوح من خلال زيادة معدل الإصابة بين الأقارب بين إلى 29 ضعف تقريبا مقارنة مع بقية السكان بالإضافة إلى زيادة احتمال إصابة التوائم الحقيقين حوالي 10 أضعاف بالمقارنة مع الآخرين حيث إن احتمال إصابتهم قد يصل إلى 50%.[1]

تتميز الإصابة بالذئبة الحمامية الجهازية بتفضيل الجنس الأنثوي كما أن الإصابة تكون أقل شيوعاً قبل البلوغ أو بعد سن الإياس حيث أن العمر المفضل للإصابة هو سن النشاط التناسلي ، كما أن الدراسات أظهرت أن المصابين بمتلازمة كلاينفلتر أكثر عرضة للإصابة بالذئبة الحمامية الجهازية ، أدى كل ما سبق إلى الاعتقاد بالدور الهام للهرمونات الجنسية في الإصابة بالذئبة الحمامية الجهازية [15].

كما تحدد وجود خلل في استقلاب الإستروجين لدى المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية من كلا الجنسين حيث تزداد عملية الهدركسلة للإستروجين وبالتالي ترتفع تراكيز16- ألفا هيدروكسي الإسترون (16 a hydroxylestrone) في المصورة .[1]

الأعراض السريرية:

لا توجد حالتين متشابهتين في الذئبة الحمامية الجهازية، حيث تدعى الذئبة مرض الألف وجه، حيث تتراوح الأعراض والسير السريري من مجرد أعراض بسيطة وتطور مترقي ببطء إلى سير سريع مفاجئ ولكن السير السريري بشكل عام يتميز بفترات متتآلية من الهجوع والهجمات، كما أن الأعراض والعلامات المترافقة مع الذئبة الحمامية الجهازية لها علاقة بصورة أساسية بالأجهزة المشمولة بالإصابة فقد تقتصر الإصابة على الإصابة الجلدية وإصابة المفاصل فقط وقد تتطور لتشمل القلب والرئتين والجهاز العصبي والكلية. [16]



الشكل (2) أعراض و علامات الذئبة الحمامية الجهازية

فقد تتظاهر الإصابة بالذئبة الحمامية الجهازية بإصابة كل مما يلي:

1- <u>الإصابة الجلدية المخاطية</u>:

تعتبر الإصابة المخاطية الجلدية الإصابة الأكثر شيوعاً ضمن إصابات الذئبة الحمامية الجهازية المختلفة فقد تصل نسبة الإصابة إلى 80% ،[17]وهذه الإصابة غالباً لها علاقة بالتعرض لأشعة الشمس .

يمكن تقسيم الإصابة الجلدية في الذئبة الحمامية الجهازية إلى قسمين الإصابات الجلدية النوعية والإصابات الجلدية الغير النوعية.

تقسم الإصابة الجلدية النوعية في الذئبة الحمامية الجهازية بدورها إلى ثلاث أنماط إما نمط حاد أو تحت حاد أو نمط مزمن.[18-]

الشكل الحاد:

عادة ما يظهر الشكل الحاد لدى المرضى الذين يعانون من فعالية جهازية للذئبة وقد يستمر إلى أيام أو أسابيع، ويعتبر طفح الفراشة هو الشكل الأكثر شيوعاً.



الشكل (3) طفح الفراشة**

الشكل التحت الحاد:

يصيب حوالي 50% من المرضى وهؤلاء المرضى يترافقون عادة بإيجابية أضداد النوى (anti RO ssa-anti LA ssb) ويقسم إلى قسمين الشكل الحلقي والحطاطي.

الشكل المزمن:

إن النمط الأكثر شيوعاً لهذا الشكل هو الذأب القرصي،و عندما تصيب هذه الآفات الفروة تترك مكانها حاصة مندبة.

Cutaneous manifestations of SLE.

(1) Malar rash

(2) Discoid LE (DLE

(a) Localized DLE

(b) Generalized DLE

(3) Photosensitivity

(4) Mucosal DLE

(a) Oral DLE

(b) Conjunctival DLE

(c) Nasal DLE

(d) Genital DLE

(5) Subacute cutaneous lupus erythem tosus

(6) Alopecia

(7) Lupus panniculitis/lupus pr fun us

(8) Lichenoid DLE (LE/lichen planus overlap)

(9) Small vessel cutaneous leu ocytoclastic vasculitis secondary to LE

(a) Dependent palpable purpura

(b) Urticarial vasculitis

(10) S condary atrophie blanche

(11) Periungual telangiecta ias

(12) Livedo reticularis

(13) Raynaud's phenomenon

(14) Bullous lesions (BSLE)

الجدول (3) أنماط الإصابة الجلدية **

الحاصات: [19]

أغلب مرضى الذئبة الحمامية الجهازية يعانون من تساقط الاشعار وقد تكون هي الظاهرة البدئية عند نسبة كبيرة من المرضى.

الشعرة الذئبية تتميز بأنها رفيعة سهلة التكسر وتتوضع غالباً على خط الشعر الأمامي وتعبر عن فعالية الذئبة الجهازية.



الشكل (4) الحاصة

الحساسية الضيائية:

تتراوح نسبة الحدوث بين 60 – 100 % بين المرضى المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية.[20]

إصابة الاغشية المخاطية:

تتراوح نسبة الإصابة بين 25 – 45 % من و إن الإصابة الأكثر شيوعاً هي القلاعات غير المؤلمة و لا علاقة لها بالفعالية الجهازية للمرض،و قد تكون هي الظاهرة البدئية في الذئبة الحمامية الجهازية.[23]



الشكل (5) الإصابة المخاطية في الذئبة

- الإصابة الهيكلية :

تعتبر الإصابة الأكثر شيوعاً لدى المرضى وتصل معدلات الإصابة إلى 95% وتتضمن:

1- الإصابة المفصلية:

هي عبارة عن آلام مفصلية أو التهاب مفاصل غير مخرب.[24]

2- التهاب العضلات:

تعتبر الآلام العضلية والمضض العضلي أمراً شائعاً لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية. يصيب التهاب العضلات الداني حوالي 15 % من المرضى ويتطور خلال أي مرحلة من الإصابة.[16]



الشكل (6) الإصابة المفصلية

- الإصابة الكلوية:

تعتبر الإصابة الكلوية سبباً رئيساً للوفياتوالاستشفاء لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية وتتراوح نسبة الإصابة لدى هؤلاء المرضى بين 40-70 %.

غالباً ما تحدث هذه الإصابة في السنتين الأوليتين من المرض ليتناقص معدل الإصابة بعد 5 سنوات . وتتراوح أشكال الإصابة بين إصابة لا عرضية مع رسابة بولية فعالة فقط إلى متلازمة نفروزية أو التهاب كبب وكلية.[23]

يوضح الجدول التالي أنماط الأذية الكلوية : [16]

Box 3: International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003 Classification of Lupus Nephritis
Class I: Minimal mesangial lupus nephritis
Class II: Mesangial proliferative lupus nephritis
Class III: Focal lupus nephritis III (A): active lesions III (A/C): active and chronic lesions III (C): chronic lesions
Class IV: Diffuse lupus nephritis (≥50% of glomeruli)

Diffuse segmental (IV-S) or global (IV-G) lupus nephritis IV (A): active lesions IV (A/C): active and chronic lesions IV (C): chronic lesions
Class V: Membranous lupus nephritis
Class VI: Advanced sclerosing lupus nephritis (≥90% globally sclerosed glomeruli without residual activity)

الجدول (3) أنماط الأذية الكلوية**

- الإصابة العصبية:[24]

تصيب الذئبة الحمامية الجهازية الجهاز العصبي المركزي والأعصاب المحيطية وتعتبر هذه الإصابة سبباً هاماً للمراضة و الوفيات بين مرضى الذئبة الحمامية الجهازية.

صنفت الجمعية آلامريكية لأمراض المفاصل 19 نمط للإصابة العصبية ويشار إلى هذه المجموعة من الإصابات "متلازمة الذئبة الحمامية الجهازية العصبية النفسية "

حوالي 40 % من هذه التظاهرات تبدأ قبل فترة تشخيص الذئبة الحمامية الجهازية وحوالي 60% تتظاهر خلال السنة الاولى من المرض.[25]

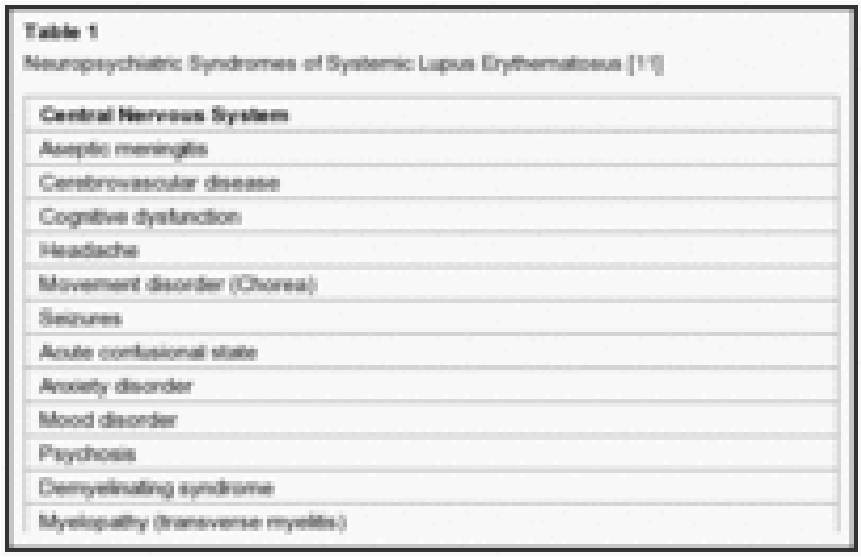


Table 1 Neuropsychiatric Syndromes of Systemic Lupus Erythematosus [11]
Central Nervous System
Aseptic meningitis
Cerebrovascular disease
Cognitive dysfunction
Headache
Movement disorder (Chorea)
Seizures
Acute confusional state
Anxiety disorder
Mood disorder
Psychosis
Demyelinating syndrome
Myelopathy (transverse myelitis)

الجدول (5) المتلازمة النفسية العصبية**

- الإصابة الوعائية والقلبية:

تتنوع مظاهر الإصابة القلبية لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية ويعتبر التهاب التامور هو المظهر الأكثرشيوعاً.

يصيب التهاب العضلة القلبية حوالي 5 % من المرضى وغالباً ما يترافق مع فعالية جهازية معممة للذئبة الحمامية الجهازية.

كما يعتبر التصلب العصيدي سبباً هاماً للوفيات لدى هؤلاء المرضى.[26]

الإصابة الرئوية :

يعتبر التهاب الجنب التظاهرة الأكثر شيوعاً كما يعتبر النزف السنخي عرض خطير جداً مع نسبة وفيات قد تصل إلى 80%.[27]

Box 2: Findings in Patients with SLE-Related Pleural Effusion
Lupus pleuritis or pleural effusions
Exudate
Normal glucose (low in rheumatoid arthritis)
White blood cell count moderately increased
Polymorphonuclear predominance early
Lymphocyte predominance late
Antinuclear antibodies
Negative cultures

الجدول (6) صفات انصباب الجنب المرتبط بالذئبة**

- إصابة الجهاز اللمفي :

يحدث اعتلال العقد اللمفية عند حوالي 40% من المرضى .

- الإصابة الدموية :

تعتبر الاضطرابات الدموية أمراً شائعاً لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية وقد تكون التظاهرة البدئية لدى نسبة كبيرة من المرضى .

تشمل أهم هذه الاضطرابات فقر الدم، نقص الكريات البيض، نقص الصفيحات ، ومتلازمة أضداد الفوسفولبيد[28-29]

- إصابة الكبد والسبيل الهضمي :

تتراوح نسبة الإصابة الهضمية حوالي 40 % من المرضى لتختلف إما بسبب اشتمال الإصابة للجهاز الهضمي أو كمضاعفة للأدوية المستخدمة.

هناك حوالي 20 % من المرضى لديهم لديهم ضخامة كبدية كما أن 60% من المرضى لديهم ارتفاع بالخمائر الكبدية.[29]

- الإصابة العينية .

التشخيص : [16]

يعتبر التشخيص صعباً وذلك بسبب تنوع الأعراض و بسبب وجود الكثير من الأعراض الغير النوعية.

فلذلك التشخيص يتطلب وجود العديد من الأعراض والعلامات السريرية والموجودات المخبرية.

أقرت الأكاديمية الأمريكية لأمراض الروماتيزم – ACR مجموعة من المعايير التشخيصية وهذه المعايير تعكس الأعراض الأساسية للذئبة الحمامية و يحتاج التشخيص إلى 4 معايير من أصل 11 معيار و ليس بالضرورة أن تجتمع هذه المعايير سوية فقد تحتاج إلى أشهر أو سنوات.

1- طفح الفراشة
2- الذأب القريصي
3- الحساسية الضيائية
4- القرحات الفموية أو الأنفية البلعومية
5- التهاب مفاصل
6- التهاب المصليات

7-الإصابة الكلوية: -بيلة بروتينية ثابته أكثر من 500 ملغ / يوم أو أكثر من 3+.

- أسطوانات خلوية: كريات حملا أو هيموغلبين أو حبيبية.

8-الإصابة العصبية: -اختلاجات بدون سبب آخر. او

- نفاسات بعد نفي أي سبب آخر.

9-الإصابة الدموية: -فقر دم انحلالي مع ارتفاع شبكيات أو

- نقص كريات بيض اقل من 4000 كرية /مم
- نقص لمفاويات اقل من 1500 كرية / مم

- نقص صفيحات اقل من 100.000كرية /مم

10-اضطراب مناعي: أضداد تجاه الحمض النووي الثنائي الطاق (DNA) أو

-أضداد تجاه عامل سميث (مستضد نووي) او

- إيجابية لوجود أضداد الفوسفولبيد تعتمد على – عيار غير طبيعي لـ (IgG أو IgM)لأضداد الكارديولبين - إيجابية أضداد الذئبة المضادة للخثار- إيجابية كاذبة لاختبار السفلس لمدة 6 أشهر.

11-إيجابية الأضداد المضادة للنوى بالتألق المناعي بغياب وجود دوائي مؤهب.

العلاج : [1]

بسبب التطور الهام في فهم الآلية الإمراضية تطورت العلاجات لمختلف الحالات

تتضمن الخطوط الرئيسية للعلاجات:

1- مضادات الالتهاب الغير الستروئيدية. تستخدم عند شريحة من المرضى في علاج الألم المفصلي المرافق للذئبة الحمامية الجهازية.
2- الستيروئيدات: تعتبر حجر الأساس في العلاج وتختلف الجرعة وفق للحاجة وللإصابة فقد تستخدم بجرعات عآلية تصل 1ملغ /كغ وأحيانا تستخدم بشكل نبضي 1 غ على مدى 3 أيام وذلك في الإصابة الكلوية والعصبية وأحيانا الإصابة الدموية المعندة.
3- مضادات الملاريا: يعتبر هيدروكسي كلوروكين من أشيع مضادات الملاريا المستخدمة تستخدم في الإصابة المفصلية والجلدية ويعتبر من أسلم الأدوية .
4- الميتو تريكسات: تستخدم في علاج الإصابة المفصلية والجلدية وتستخدم في مرحلة الصيانة للعديد من الإصابات الحشوية.
5- السيكلوفوسفاميد. يستخدم بشكل نبضي شهرياً في علاج الإصابة الكلوية والعصبية والدموية المعندة.
6- سيكلوسبورين. يستخدم في الحالات المعندة على السيكلو فوسفاميد
7- MMF يستخدم في علاج الأذية الكلوية.
8- العلاجات البيولوجية.

Recommended Monitoring of Cytotoxic Drug Therapy in Systemic Lupus Erythematous

Drug	Dosage	Toxicities Requiring Monitoring	Baseline Evaluation	Laboratory Monitoring
Azathioprine (FDA pregnancy category D)[*]	50-100 mg/day in 1-3 doses with food	Myelosuppression, hepatotoxicity, lymphoproliferative diseases	CBC, platelets, creatinine, AST or ALT	CBC and platelets every 2 wk, with changes in dosage; baseline tests every 1-3 mo
Mycophenolate mofetil (FDA pregnancy category C)	1-3 g/day in 2 divided doses with food	Myelosuppression, hepatotoxicity, infection	CBC, platelet, creatinine, AST or ALT	CBCs and platelets every 1-2 wk with changes in dosage; baseline tests every 1-3 mo
Cyclophosphamide (FDA pregnancy category D)	50-150 mg/day in a single dose with breakfast; lots of fluids, empty bladder before bedtime	Myelosuppression, hemorrhagic cystitis, myeloproliferative disease, malignancies	CBC, platelet, creatinine, AST or ALT, urinalysis	CBC with differential every 1-2 wk, with changes in dosage and then every 1-3 mo; keep WBC >4000/mm^3 with dosage adjustment; urinalysis and AST or ALT every 3 mo; urinalysis every 6-12 mo after cessation
Methotrexate (FDA pregnancy category X)	7.5-15 mg/wk in 1-3 doses with food or milk/water	Myelosuppression, hepatic fibrosis, pneumonitis	Chest x-ray, hepatitis B and C serology in high-risk patients,	CBC with platelet, AST, albumin, creatinine every 1-3 mo

Drug	Dosage	Toxicities Requiring Monitoring	Baseline Evaluation	Laboratory Monitoring
			AST or ALT, albumin, alkaline phosphatase and creatinine	
Cyclosporine (FDA pregnancy category C)	100-400 mg/day in 2 doses at the same time every day with meal or between meals	Renal insufficiency, anemia, hypertension	CBC, creatinine, uric acid, LFTs, blood pressure	Creatinine every 2 wk until dose is stable, then monthly; CBC, potassium, and LFTs every 1-3 mo; cyclosporine levels only with high doses

Modified from ACR Ad Hoc committee on clinical guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 39:723-731, 1996.

الجدول (7) أنماط العلاج و مراقبة السمية**

الإنذار: [31]

يعتبر الإنتان السبب الرئيسي للوفيات لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية بالإضافة إلى الإصابة العصيدية .
يصل نصف المرضى إلى مرحلة القصور الكلوي النهائي و40 % منهم يعندون على العلاج .

الفعالية [32]:

هناك ستة مشعرات لقياس فعالية الذئبة الحمامية الجهازية وهي المشعر البريطاني (BILAG) و المشعر الأوروبي (ECLAM) ومقياس فعالية الذئبة الجهازي (SLAM) و(LAI) و(SLAQ) و أهمها Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index -SLE DAI:و هو مشعر عالمي يقيم الفعالية خلال 10 أيام ويتضمن 24 عنصر يشمل وظائف 9 أعضاء المجموع الأعظمي 105 نقاط كما يلي و هو ذو حساسية للفعالية متعلق بالزمن .

Wt	Present	Descriptor	Definition
8	□	Seizure	Recent onset. Exclude metabolic, infectious or drug cause
8	□	Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Excluded uremia and drug causes.
8	□	Organic Brain Syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory or other intelligent function, with rapid onset fluctuating clinical features. Include clouding of consciousness with reduced capacity to focus, and inability to sustain attention to environment, plus at least two of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious or drug causes.
8	□	Visual Disturbance	Retinal changes of SLE. Include cytoid bodies, retinal hemorrhages, serious exodate or hemorrhages in the choroids, or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes.
8	□	Cranial Nerve Disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.
8	□	Lupus Headache	Severe persistent headache: may be migrainous, but must be non-responsive to narcotic analgesia.
8	□	CVA	New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis
8	□	Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual, infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis
4	□	Arthritis	More than 2 joints with pain and signs of inflammation (i.e. tenderness, swelling, or effusion).
4	□	Myositis	Proximal muscle aching/weakness, associated with elevated creatine phosphokinase/adolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis.
4	□	Urinary Casts	Heme-granular or red blood cell casts
4	□	Hematuria	>5 red blood cells/high power field. Exclude stone, infection or other cause.
4	□	Proteinuria	>0.5 gm/24 hours. New onset or recent increase of more than 0.5 gm/24 hours.
4	□	Pyuria	>5 white blood cells/high power field. Exclude infection.
2	□	New Rash	New onset or recurrence of inflammatory type rash.
2	□	Alopecia	New onset or recurrence of abnormal, patchy or diffuse loss of hair.
2	□	Mucosal Ulcers	New onset or recurrence of oral or nasal ulcerations
2	□	Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion, or pleural thickening.
2	□	Pericarditis	Pericardial pain with at least 1 of the following: rub, effusion, or electrocardiogram confirmation.
2	□	Low Complement	Decrease in CH50, C3, or C4 below the lower limit of normal for testing laboratory.
2	□	Increased DNA binding	>25% binding by Farr assay or above normal range for testing laboratory.
1	□	Fever	>38˚C. Exclude infectious cause
1	□	Thrombocytopenia	<100,000 platelets/mm3
1	□	Leukopenia	<3,000 White blood cell/mm3. Exclude drug causes.

_____ TOTAL SCORE (Sum of weights next to descriptors marked present)

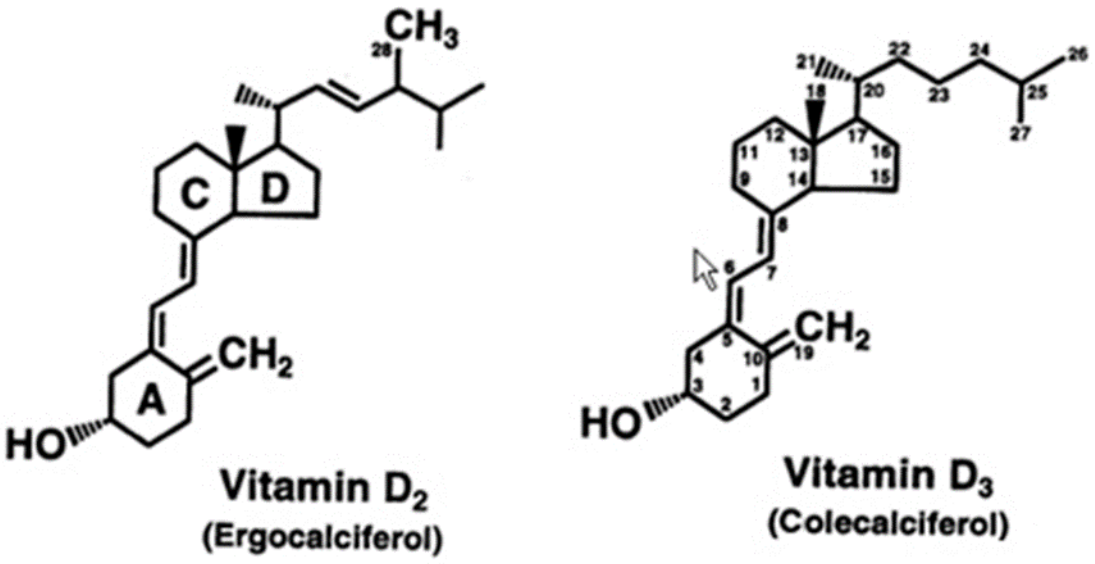
Mild or Moderate Flare □	**Severe Flare** □
□ Change in SLEDAI > 3 points	□ Change in SLEDAI > 12
□ New/worse discoid, photoscnsitive, profundus, cutaneous vasculitis, bullous lupus Nasopharyngeal ulcers Pleuritis Pericarditis Arthritis Fever (SLE)	□ New/worse CNS-SLE Vasculius Nephritis Myositis Pk < 60.000 Home anemia: Hb <7% or decrease in Hb > 3% **Requiring:** double prednisone Prednisone>0.5 mg/kg/day hospitalization
□ Increase in Prednisone, but not to >0.5 mg/kg/day	□ Prednisone >0.5 mg/kg/day
□ Added NSAID or Plaquenil	□ New Cytoxan, Azathioprine, Methotrexate, Hospitalization (SLE)
□ ≥1.0 Increase in PGA, but not to more than 2.5	□ Increase in PGA to > 2.5

الجدول (8) مشعر فعالية الذئبة الحمامية الجهازية SLE DAI**

2- فيتامين (د) :

يعتبر الفيتامين (د)عنصراً أساسياً في إنقاص خطر العديد من الأمراض المزمنة كالسرطانات والأمراض المناعية الذاتية بالإضافة إلى دوره الأساسي في الحفاظ على الاستتباب الاستقلابي للكالسيوم والفوسفور وبالتالي صحة الجهاز الهيكلي.[33]

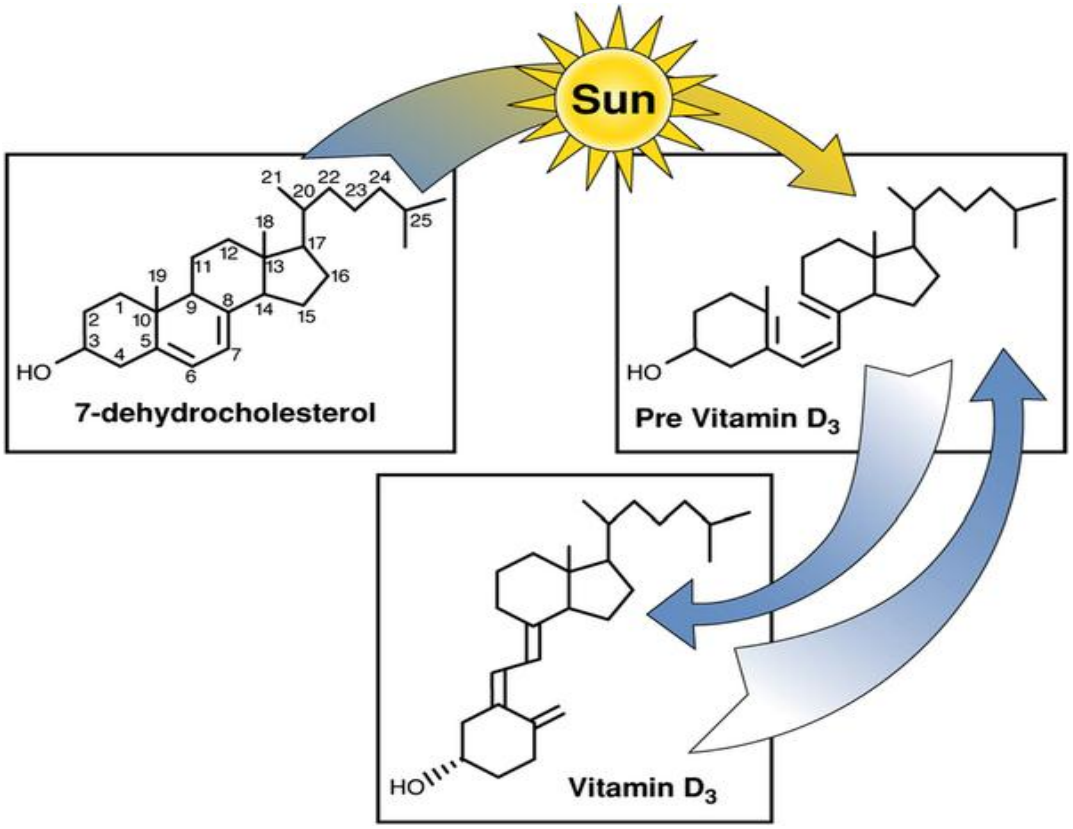
يتكون فيتامين (د) من مجموعة التراكيب الذوابة بالشحوم سواء من مصدر نباتي فيتامين (د2) (vit D2) ويسمى إيرغوكالسفيرول (Ergocalciferol) ومصدر حيواني الفيتامين (د3) (vit D3) والمسمى كوليكالسفيرول (Cholecalciferol) ويختلف هذان الشكلان عن بعضهما بشكل السلسلة الكيميائية فقط.[34]



الشكل (6) الشكل الكيميائي لفيتامين (د)

يشكل التركيب الداخلي للفيتامين (د3) (vitamin D3) المصدر الأساسي له وذلك من خلال تأثير أشعة الشمس الفوق البنفسجية (الأشعة B) على الجلد.

استقلاب فيتامين (د):



الشكل (8) استقلاب فيتامين (د)

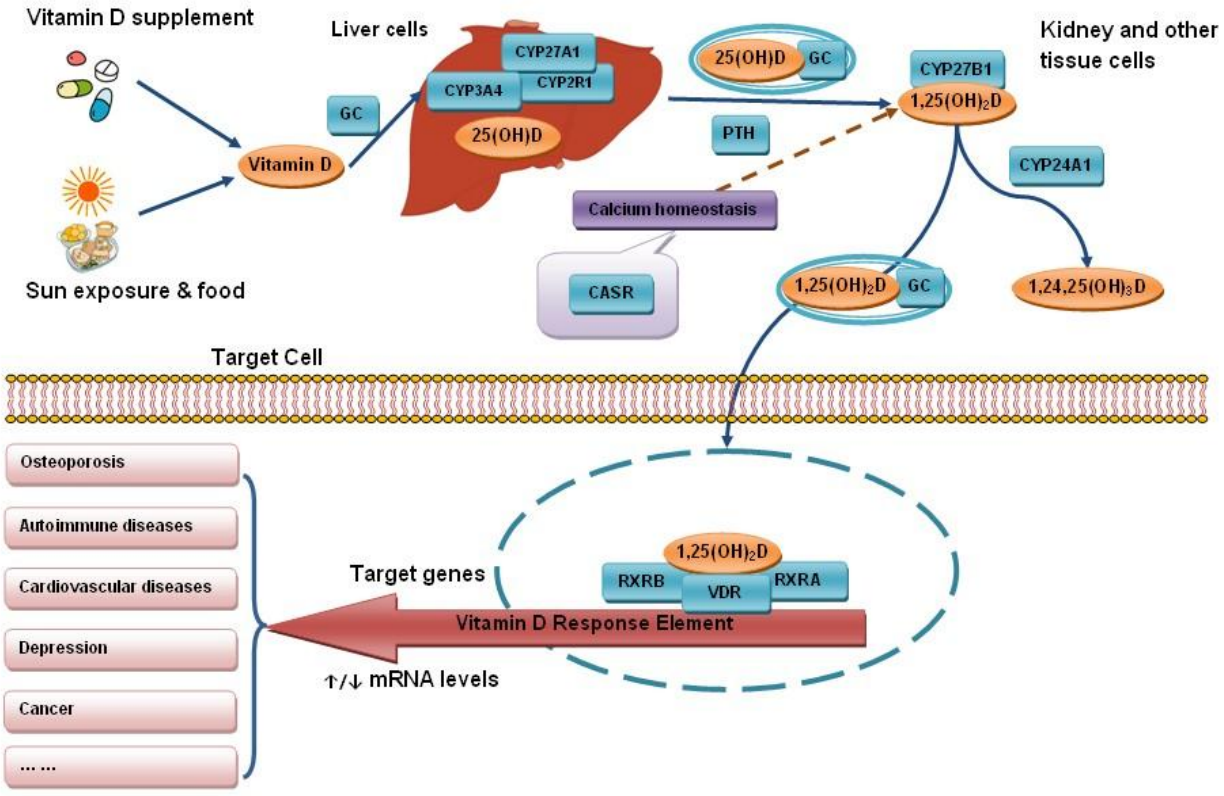
يبدأ اصطناع فيتامين (د) في الجسم بدءاً من 7-دي هيرو كولستيرول (7-dehydrocholesterol) في الجلد بتأثير الأشعة فوق البنفسجية (طول موجة290-315 نانومتر) هذه العملية الغير إنزيمية تعطي بالنتيجة ماقبل فيتامين (د)3 (pre vitamin D3) الذي يتحول مباشرة إلى فيتامين (د)3 (vitamin D3) والذي يرتبط بدوره بالبروتينات الرابطة لفيتامين (د) ومستقلباته (vitamin D binding protein -DBP).

وينتقل إلى الكبد وهناك تحدث عملية الهدركسلة الأولى في ذرة الكربون رقم (25) وذلك من خلال25 فيتامين (د)3 هيدروكسيلاز (vitamin D3 25 hydroxylase) الذي يشكل عنصر من مجموعة سيتوكروم p450 (cytochrome P450 s) لينتج 25 هيدروكسي

فيتامين (د) 3 (25-hydroxyvitamin D_3 -$25(OH)D_3$) المسمى كالسيدول وهو الشكل المستخدم في معايرة فيتامين (د) في المصل.[35]

يرتبط الكالسيدول (25هيدروكسي فيتامين (د) 3) بالبروتينات الرابطة للفيتامين (د) ليصل إلى الكلية ويتحول ضمن الأنابيب الكلوية القريبة إلى كالستريول (1,25-dihydroxyvitamin D) الشكل الهرموني الفعال للفيتامين (د) وذلك بعد عملية هدركسلة ثانية في موضع ذرة الكربون الأولى من خلال الآنزيم 1 aفيتامين (د) هيدروكسيلاز وتتعلق مستويات 1,25 دي هيدروكسي فيتامين (د)3 بشكل أساسي بمستوى هرمون جارات الدرق (parathyroid hormone -PTH) وعيار كل من الكالسيوم والفوسفور في المصل.

كما يلعب عمل نمو أورمات الليف رقم 23 (.fibroblast growth factor 23) المفرز من العظام دوراً في التلقيم الراجع لإنتاج فيتامين (د) [36]



الشكل (9) استقلاب فيتامين (د)

عوز فيتامين (د):

يعتبر عوز فيتامين (د) مشكلة صحية عالمية ،حيث يصيب مختلف الأعمار والأعراق تصل نسبة انتشار عوز فيتامين (د) إلى 61% في سوريا [37] وإلى 40 % في الدراسات العالمية.[38]

يستخدم عيار 25 هيدروكسي فيتامين (د) ذو العمر النصفي أسبوعين عوضاً عن1-25 دي هيدروكسي فيتامين (د) بسبب نصف عمره القصير ، بالإضافة لذلك فإن إفراز هرمون جارات الدرق PTH المعاوض للعوز يؤدي إلى زيادة انتاج 1-25 دي هيدروكسي فيتامين (د) حتى في الحالات العوزية فلذلك تبقى قيمة 1-25دي هيدروكسي فيتامين (د) طبيعية [39]

ولا توجد حتى الآن قيم معتمدة بصورة عالمية، يعتمد العديد من الخبراء على تعريف عوز فيتامين (د) عندما يكون عيار فيتامين (د) أقل من 20 نانوجرام /مل (50نانومول /ل) وذلك بوجود عيار هرمون جارات الدرق طبيعي (PTH) عندما تتراوح قيم فيتامين (د) بين (21-29) نانوجرام /مل يعتبر عدم كفاية. تعتبر قيم أكثر من 30 نانوجرام /مل كافية.[43]

تختلف التوصيات حول الجرعة اليومية بصورة كبيرة حيث يوصي المعهد الطبي العالمي بحاجة يومية 600 وحدة دولية لعمر 70 سنة و800 وحدة دولية لمن تجاوز السبعين.

حددت الجمعية العالمية للغدد الصم الحد الأعلى للحاجة اليومية 1000 وحدة دولية بينما الجمعية الأوروبية للغذاء حددت هذا الحد حوالي 4000 وحدة دولية.[44]

Table 1. Sources of Vitamin D

Source	*Approximate vitamin D content**
Fortified sources	
Cereal	100 IU per serving
Milk	100 IU per 8 oz
Orange juice	100 IU per 8 oz
Nonfortified food sources	
Breast milk†	20 IU per L
Cod liver oil	400 IU per teaspoon
Egg yolk	20 IU
Mackerel (canned)	250 IU per 3.5 oz
Salmon (canned)	300 to 600 IU per 3.5 oz
Salmon (fresh, farmed)	100 to 250 IU per 3.5 oz
Salmon (fresh, wild)	600 to 1,000 IU per 3.5 oz
Sardines (canned)	300 IU per 3.5 oz
Tuna (canned)	230 IU per 3.6 oz
Prescription supplements	
Vitamin D_2 (ergocalciferol)	50,000 IU per capsule
Vitamin D_2 (ergocalciferol [Drisdol]) liquid supplements	8,000 IU per mL
1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol [Rocaltrol])	0.25 or 0.5 mcg per capsule
1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol [Calcijex])	1 mcg per mL solution for injection
Over-the-counter supplements	
Vitamin D_3 or cholecalciferol	400, 800, 1,000, or 2,000 IU per tablet

الجدول (7)مصادر فيتامين (د)***

يشكل المصدر الخارجي للفيتامين (د) حوالي 6-47% من الحاجة ويتعلق الجزء الداخلي بالعديد من العوامل منها التعرض للشمس والصباغ الجلدي والعوامل الورثية والأدوية المشاركة وغيرها.[42]

يتظاهر عوز فيتامين (د) لدى البالغين بنقص تمعدن في العظام – تلين عظام – وبينما يشير مصطلح الخرع إلى هذا العوز لدى الأطفال وهو عباره عن تشوهات في العظام والغضاريف خلال النمو.[43]

وتختلف أسباب هذا العوز بدءاً من تعرض غير كافي لأشعة الشمس بسبب استخدام واقيات شمسية أو سوء امتصاص للفيتامين (د) أو وارد غير كافي بالإضافة إلى أمراض الكبد والكلية التي تؤدي بدورها إلى خلل في استقلاب فيتامين (د) واستخدام بعض الأدوية التي تؤثر على امتصاص فيتامين (د) كمضادات الملاريا والستيروئيدات[44-45-46-].

يتظاهر مرضى تلين العظام أو عوز فيتامين (د) عادة بآلام عظمية معممة خاصة في عظام الحوض الفقرات والأضلاع وأحياناً يقود إلى تشوهات عظمية بالإضافة إلى الضعف العضلي المرافق مؤدياً لخلل نمو و قصر قامة.[47]

ومن أهم التبدلات الشعاعية المرافقة الكسور الكاذبة أو كسور لوزر التي هي عبارة عن خطوط كسر معترضة.

يسبب عوز فيتامين (د) ضياع العظم القشري بصورة غير عكوسة.[48]

Table 2. Risk Factors for Vitamin D Deficiency

Age older than 65 years
Breastfed exclusively without vitamin D supplementation
Dark skin
Insufficient sunlight exposure
Medication use that alters vitamin D metabolism (e.g., anticonvulsants, glucocorticoids)
Obesity (body mass index greater than 30 kg per m^2)
Sedentary lifestyle

Information from references 4 and 5.

الجدول (9) عوامل خطورة الإصابة بعوز فيتامين(د)***

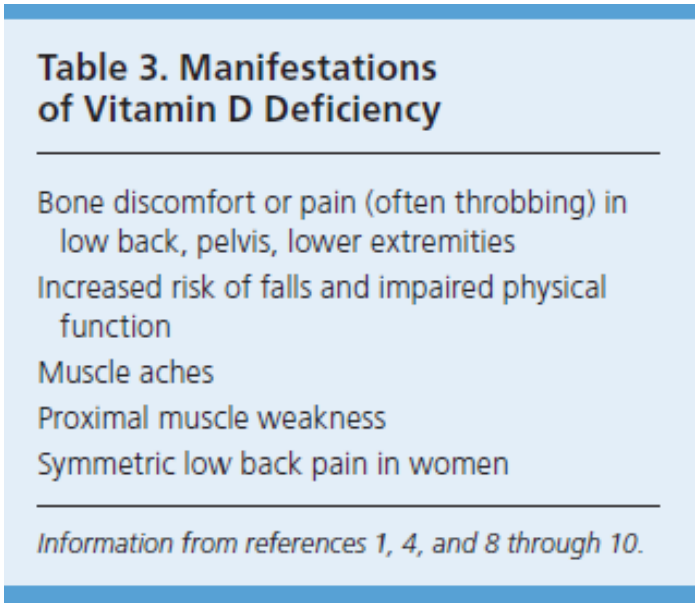


Table 3. Manifestations of Vitamin D Deficiency

Bone discomfort or pain (often throbbing) in low back, pelvis, lower extremities
Increased risk of falls and impaired physical function
Muscle aches
Proximal muscle weakness
Symmetric low back pain in women

Information from references 1, 4, and 8 through 10.

الجدول (10) أعراض الإصابة بعوز فيتامين(د)

أهمية فيتامين (د):

يقوم الشكل الفعال من فيتامين (د) (1,25 دي هيدروكسي فيتامين (د)3) بالوظائف الحيوية من خلال ارتباطه بمستقبلاته (Vitamin D receptor -VDR) وهي عبارة عن مستقبلات نووية ضمن مختلف الأعضاء، يعمل هذا الارتباط كعامل نسخ للتعبير المورثي الجيني حيث تكون مسؤولة عن تفعيل انتقائي لحوالي 3 % من مجموع الجينات البشرية.

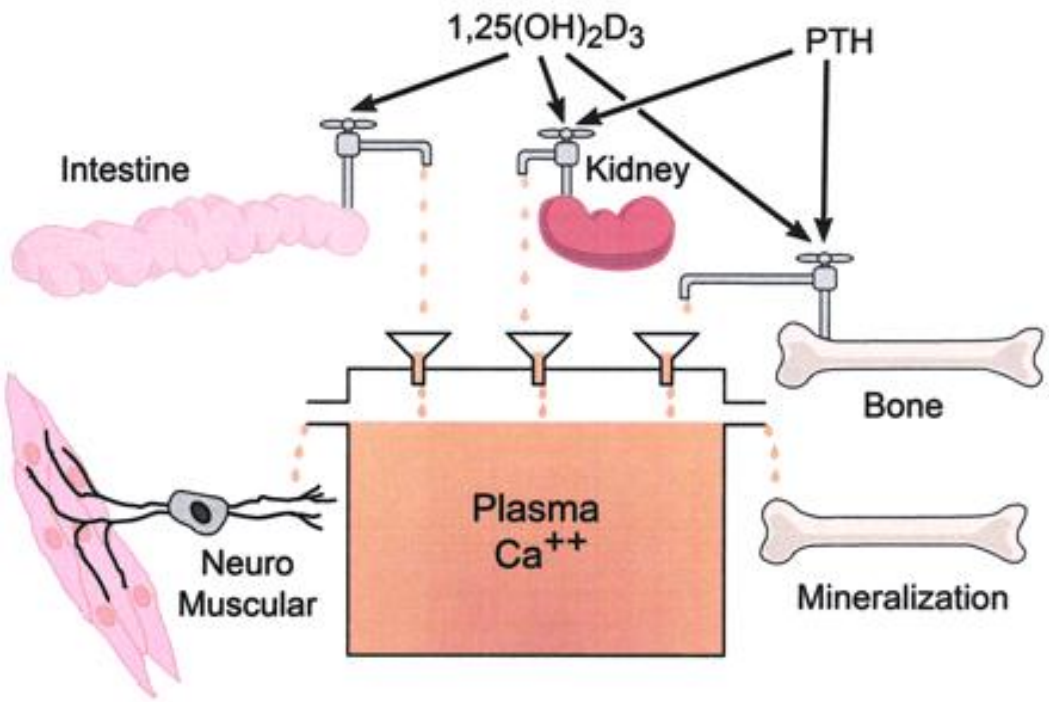
تتنوع أهمية فيتامين (د) فهي لم تعد محصورة في الصحة الهيكلية والعظمية فحسب بل تتجاوزها إلى العديد من الوظائف المناعية والجهاز القلبي الوعائي وكذلك في مقاومة السرطان بسبب ارتباطه بمستقبلات نووية ضمن مختلف الأعضاء و الذي يعمل كعامل نسخ للتعبير المورثي الجيني.

سنستعرض أهمية الفيتامين (د) على مختلف الأصعدة باختصار.[49-50-51]

1- الكالسيوم والفوسفور والاستقلاب العظمي:

تتلخص وظيفة فيتامين (د) في الحفاظ على الاستتباب العظميمن خلال ثلاث فعاليات أساسية أولها زيادة امتصاص الأمعاء لكل من الكالسيوم والفوسفور حيث يزداد الامتصاص الكلي للكالسيوم إلى حوالي 40 % وكذلك للفوسفور إلى حوالي 80 % بوجود 1,25 دي هيدروكسي فيتامين (د).[52]

الحفاظ على مستوى الكالسيوم في الدم حتى بغياب الحمية المناسبة وذلك من خلال تحريض فيتامين (د) للأرومات العظمية (OSTEOBLAST) لتنتج المستقبل المفعل للعامل النووي كابا (receptor activator nuclear factor-κB ligand – RANKL) الذي يقوم بدوره بتنشيط عملية الرشف العظمي من خلال تفعيل الكاسرات العظمية (osteoclasts) ويحدث ذلك بوجود هرمون جارات الدرق (PTH) ضمن آلية تلقيم راجع.[53]



الشكل (10) تأثير الفيتامين (د) على الكالسيوم

بالإضافة إلى ما سبق وجد أن ل 1,25 دي هيدروكسي فيتامين (د) دور في تمايز كاسرات العظم بدء من الخلايا الجذعية الحبيبة في نقي العظم.[54]

2- الوقاية من السرطان:

هناك عدة دراسات أظهرت دور فيتامين (د) في الوقاية من سرطان الكولون والمستقيم حيث بينت هذه الدراسة أن المرضى الذين لديهم مستويات أقرب للطبيعي من الفيتامين (د) لديهم معدلات بقية أعلى مقارنة مع المرضى الذين لديهم عوز في الفيتامين (د).

الموجودات السابقة تشير إلى الدور البيولوجي للفيتامين (د) ولكنها بحاجة إلى دراسة أوسع.[55]

كما وجدت دراسة أخرى أن الكالستريول يرتبط بمستقبلاته في الأنسجة المختلفة التي من ضمنها نسيج الثدي وهذه المستقبلات تنظم العديد من الجينات من ضمنها الجينات المسؤولة عن التسرطن. [56]

كل الدراسات السابقة بحاجة إلى العديد من الأبحاث لاستكمالها.

3- الجهاز المناعي:

ظهر دور فيتامين (د) في السنوات القليلة الماضية في الجهاز المناعي وخاصة في المناعة المتوسطة بالخلايا التائية حيث وجدت مستقبلات الفيتامين (د) بتراكيز واضحة ضمن الخلايا التائية والبالعات وبصورة خاصة في الخلايا الغير ناضجة ضمن التيموس. [57]

تبين دور فيتامين (د) ككابح مناعي من خلال تثبيطه لبعض الأمراض المناعية الذاتية في حيوانات التجربة حيث أظهرت التجربة أنه يمكن للشكل الفعال من الفيتامين (د) أن يثبط بصورة أساسية العديد من الأمراض المناعية كاعتلال النخاع والدماغ، التهاب المفاصل الرثياني، الذئبة الحمامية الجهازية، الداء السكري النمط الأول وغيرها. [58-59]

وأن هذا الدور يتحقق بوجود مستويات للفيتامين (د) طبيعية مع حمية عالية الكالسيوم للفيتامين (د) وذلك بآلية غير واضحة تماماً حيث أن فيتامين (د) يقوم بتحريض عامل النمو المحول 1 (transforming growth factor -TGFb-1) وكذلك انتاج انتر ولوكين 4 (interleukin 4 -IL-4) الذي بدوره يثبط فعالية الخلايا التائية.[60]

وقد أظهرت العديد من الدراسات ترافق عوز فيتامين (د) وزيادة معدل حدوث الأمراض المناعية الذاتية مثل الذئبة الحمامية الجهازية -SLE والداء السكري النمط الأول1-DM وإن هذا المعدل المنخفض لفيتامين (د) لا يترافق فقط بزيادة بنسب الحدوث فحسب بل أيضا بزيادة الفعالية لهذه الأمراض.[59]

كما أظهرت الدراسات دور فيتامين (د) في التعديل المناعي حيث وجدت مستقبلات فيتامين (د) على الكثير من خلايا الجهاز المناعي كالبالعات والخلايا المتغصنة والخلايا التائية وغيرها.[60]

وأوضحت هذه الدراسات أن الكمية الأكبر من هذه المستقبلات تتوضع ضمن التيموس الناضجة والخلايا اللمفاوية CD8 بغض النظر عن فعالية هذه الخلايا وكما أوضحت الدراسات استجابة هذه الخلايا للشكل الفعال من فيتامين (د).[60]

بينت العديد من الدراسات المخبرية-في الزجاج -قدرة الفيتامين (د) على تثبيط الفعالية الما قبل التهابية للخلايا المساعدة Th1 وانتاج النترلوكينات مثل انتر ولوكين 2 – انترفيرون غاما والعامل المنخر للورم a.

كذلك أظهر الفيتامين (د) دوراً مثبطاً لتكاثر الخلايا التائية حيث تحدث تغيرات في سيتوكينات الخلايا المساعدة Th2 وبالتالي تأثير في التعديل المناعي وتثبيط تمايز الخلايا المتغصنة.

وتثبيط الخلايا البائية وإنتاج الأضداد وبالتالي تعزيز المناعة الأصلية كما أظهرت بعض الدراسات المجراة على الحبل السري لولدان مع عوز فيتامين (د) نقص في السيتوكين المضاد للالتهاب انترلوكين 10.[60]

APCs (monocytes, Macrophages, dendritic cells)	T lymphocytes
Inhibits the expression of Class II MHC molecules Inhibits the expression of stimulating Molecules (CD40, CD80, And CD86) and Proteins (CD1a, CD83) Increases chemo taxis and phagocytosis Of monocytes and cytotoxicity Against tumor cells and bacteria Inhibits the maturation of dendritic cells Induces tolerogenic dendritic cells Capable of inducing Treg cells	Inhibits T cell proliferation, secretion Of cytokines, and progression of the Cellular cycle from G1a to G1b Increases the production Of IL-4, IL-5, IL-10 Inhibits IL-12, INF-γ, and IL-2 Inhibits activation of antigen specific T lymphocytes Inhibits the expression of Fas By activated T lymphocytes

Inhibits the release of IL-12 p70 Inhibits proinflammatory cytokines (IL-1 And TNF) by monocytes and macrophages	B cells Expresses VDR Suppresses IgG secretion NK cells Inhibits INF-γ

الجدول (11)تأثير الفيتامين (د) على الخلايا المناعية *

4- فيتامين (د) والذئبة الحمامية الجهازية:

بدأ الاهتمام بترافق الذئبة الحمامية الجهازية وعوز فيتامين (د) منذ القرن الماضي وذلك بسبب نقص الكتلة العظمية لدى هؤلاء المرضى بالإضافة لعوز فيتامين (د) بسبب نقص تعرض هؤلاء المرضى لأشعة الشمس واستخدام الهيدروكسي كلورين ((hydroxychloroquine ((HCQ))[61].

إن الشكل الفعال لفيتامين (د) يقوم بكبح تمايز كل من الخلايا المساعدة 1 (TH1) والخلايا اللمفاوية ويقوم بالمقابل بتحريض الخلايا التائية المنظمة وينقص من تشكل الأضداد كما أظهرت بعض الدراسات دور الفيتامين (د) في كبح (علامة الآنترفيرون) ذو الدور الاساسي في إمراضية الذئبة الحمامية الجهازية [62]

لدى أغلب مرضى الذئبة الحمامية الجهازية مستوى منخفض من فيتامين (د) مما يشير إلى دور الفيتامين (د) في الإصابة وتطور الذئبة الحمامية الجهازية ظهر هذا الدور للفيتامين (د) من خلال اكتشاف مستقبلات للفيتامين (د) على مختلف الخلايا والأنسجة من ضمنها خلايا الجهاز المناعي بالإضافة إلى قدرة هذه الخلايا على تحويل 25هيدروكسي فيتامين (د) إلى الأشكال الأكثر فعالية. [63]

ظهرت العلاقة بين الذئبة الحمامية الجهازية و الفيتامين (د) في العديد من الدراسات حول العالم حيث أن هؤلاء المرضى "مرضى الذئبة الحمامية الجهازية " يعانون من عوز فيتامين (د) مرافق مقارنة بالأصحاء .[64]

يقترح ترافق عوز فيتامين (د) مع اضطرابات مناعية لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية دور هذا العوز في انتاج الأضداد الذاتية.

كما يترافق هذا العوز مع الفعالية الإمراضية ومعدلات النكس والإزمان وكذلك مع بعض المظاهر السريرية المختلفة. كما أنه ما زال دور مستقبلات فيتامين (د) غير واضح تماماً حتى الآن. [65]

هؤلاء المرضى يبتعدون عن التعرض للشمس بسبب الحساسية الضيائية المسببة للفعالية.

من الواضح الترافق الجغرافي و العرقي بين الذئبة الحمامية الجهازية وعوز فيتامين (د) حيث انه الأمريكان الافارقة و اللاتينيين الأكثر عرضة للإصابة ولديهم النمط الأشد من الإصابة .

يعتبر مرضى الذئبة الحمامية الجهازية أكثر عرضة للإصابة بوهن العظم مقارنة مع أقرانهم الأصحاء ويعتبر عوز فيتامين د سبباً هاماً لحدوث وهن العظم وبالتالي معرفة قيم فيتامين (د) عند هؤلاء المرضى مهم جدا .[66]

أظهرت الدراسات أن الأشخاص الذين يقومون باستخدام الستيروئيدات سواءاً للإصابة الذئبية أو غيرها يعانون من عوز فيتامين بضعفين أكثر من الاصحاء.،وذلك عند استخدام جرعة 5 ملغ يومياً لمدة 30 يوم ومن المعلوم أن استخدام الستيروئيدات يزيد احتمال حدوث ترقق العظام بعدة آليات من ضمنها التأثير المباشر والغير مباشر على الفيتامين (د) من خلال تسريع استقلابه إلى أشكال غير فعالة[67]

القسم العملي

- فهرس الجداول :

1- الجدول (1) توضيح صفات مرضى العينة.
2- الجدول (2) تقسيم مرضى العينة وفق وجود فعالية جهازية.
3- الجدول (3) تقسيم مرضى الفعالية وفق جنس المريض.
4- الجدول (4) تقسيم مرضى العينة وفق وجود عوز فيتامين (د).
5- الجدول(5)تقسيم المرضى العوزيين وفق جنس المريض.
6- الجدول (6) تقسيم المرضى العوزيين وفق العلاج المستخدم
7- الجدول (7) قيم P VALUE للمجموعات العلاجية المستخدمة
8- الجدول (8) تقسيم المرضى العوزيين حسب استخدام واقي شمسي
9- الجدول (9) تقسيم المرضى العوزيين حسب استخدام الحاجة اليومية من الكالسيوم و فيتامين د
10- الجدول (10) P VALUE لأعراض المرضى العوزيين للفيتامين د
11- الجدول (11) تقسيم مرضى الفعالية وفق وجود عوز لفيتامين (د).

فهرس الأشكال :

1- الشكل (1) تقسيم مرضى العينة وفق وجود فعالية جهازية.

2- الشكل (2) تقسيم مرضى الفعالية وفق جنس المريض.

3- الشكل (3) تقسيم مرضى العينة وفق وجود عوز فيتامين (د)

4- الشكل (5) توزع الأعراض و العلامات عند المرضى العوزيين

5- الشكل (5) تقسيم مرضى الفعالية وفق وجود عوز لفيتامين (د)

أهداف الدراسة:

1- معرفة قيمة الفيتامين (د) لدى المرضى المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية .
2- معرفة علاقة عوز فيتامين (د) بفعالية الذئبة الحمامية الجهازية لدى هؤلاء المرضى .

تصميم الدراسة:

دراسة مقطع مستعرض. cross-sectional study

مكان الدراسة:

مستشفى الأسد الجامعي – دمشق وذلك من أجل اعتماد مخبر واحد من أجل تقليل إمكانية الخطأ المخبري .

زمان الدراسة:

أجريت هذه الدراسة خلال فترة 23 شهرا"بين شهري تشرين الثاني عام 2014 وشهر تشرين الأول عام 2016 و ذلك حتى اكتمال حجم العينة .

مجموعة الدراسة:

1- العينة المدروسة : شملت الدراسة (60) مريض ومريضة ذئبة حمامية جهازية مقبولين في مستشفى الأسد الجامعي أو مراجعين للعيادة المفصلية .
وتم حساب حجم العينة وفق قانون :

$$N= [4(r)(1-r)(f)(1.1)] / p(nh)] 2 [(0.12)r$$

حيث أن :
n :حجم العينة المطلوب
4 : العامل اللازم لتحقيق مستوى ثقة 95.%
r :الآنتشار المتوقع أو المحتمل للمؤشر الذي المراد تقديره
1.1 :العامل اللازم لزيادة حجم العينة بمقدار 10% لعدم الإستجابة.
f : اختصار deff

r.012 :هامش الخطأ الأقصى عند مستوى ثقة 95%

p:نسبة المجتمع الكلي التي تم بناء المؤشر r عليها.

Nh =متوسط حجم العينة

و لكن بسبب قصر فترة الدراسة والصعوبات التي تواجه المرضى في الوصول خلال فترة الدراسة تم الاقتصار على العدد السابق و هذا يعد نقطة ضعف في دراستنا .

2- معايير الاشتمال:

جميع مرضى الذئبة الحمامية الجهازية المقبولين في شعبة الأمراض المفصلية أو المراجعين العيادة المفصلية المشخصين وفق معايير ACR مشترطة إيجابية ANA و الذين لا يوجد لديهم معايير استبعاد .

3- معايير الاستبعاد:

- المرضى الذين لديهم مرض كبدي مرافق .
- المرضى الذين لديهم قصور كلية نهائي .
- المرضى المعالجين بفيتامين د .
- المرضى المعالجين بأدوية تؤثر على امتصاص فيتامين (د)باستثناء الستروئيدات ومضادات الملاريا لأنها من الأدوية العلاجية .
- الحمل و الإرضاع .

مواد وطرائق الدراسة:

اشتملت الدراسة على (66)مريض ومريضة ذئبة حمامية جهازية راجعوا مستشفى الأسد الجامعي خلا ل فترة الدراسة تم استبعاد 6 مرضى و ذلك على الشكل التالي :

مريض قصور كلوي نهائي و مريضين معالج بمضادات الاختلاج (الفنتوئين) بالإضافة إلى مريضين معالج ب 5000 وحدة دولية من الفيتامين (د) و مريضة حامل بسبب عدم تحقيقهم معايير الدخول بالدراسة.

و بالتالي أجرينا الدراسة على 60 مريض و مريضة ذئبة حمامية جهازية مشخصين وفق ACR 1997

وتم ملأ الاستبيان التالي بعد استجواب المرضى و اجراء فحص سريري كامل .

- الاسم: - العمر : - الجنس :

- الحالة الاجتماعية: - الحمل و الإرضاع :

- المعايير التشخيصية : 1- 2- 3- 4-

- تاريخ التشخيص :

- وجود فعالية للذئبة الحمامية الجهازية باستخدام مشعر SLE DAI الملحق في نهاية البحث و الذي يعبر عن فعالية المرض في آخر 10 ايام متضمننا نقاط من 0- 105 نقطة و الذي يتضمن معايير سريرية ومخبرية .
- وجود أمراض آخرى مرافقه :

- الأدوية الحآلية :

- الحصول على الحاجة اليومية من الكالسيوم الفيتامين د من خلال المركبات الطبية التجارية .

- استخدام الواقيات الشمسية ذات عامل حماية أكبر من 70 % :

- قيمة فيتامين(د) المصلية في نفس وقت تقييم الفعالية للمريض :

الدراسة الإحصائية وتحليل البيانات:

تمّ إدخال المعلومات الرئيسية عن كل استبيان في برنامج Excel بعد أن أعطي كل مشارك رمزا"،ومن ثمّ تدقيق الادخال من قبل الباحث ومساعد بحثي إحصائي للتأكد من صحّتها وغياب الأخطاء.

وتمّ تحليل البيانات وإجراء الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج SPSS النسخة 22 واستخدمنا ضمنه اختبارات:

Chi-Square Test :. لدراسة العلاقة بين متغيرين لمعرفة ما إذا كان هنالك علاقة بين المتغيرين أم لا.

Normality Plots With Test: .: لمعرفة التوزع الطبيعي العشوائي للعينة .

Mann-Whitney U .: للعلاقة بين عينتين مستقلتين عندما تكون البيانات العددية التي حولت إلى بيانات رتبيه.

حيث كانت النتائج تقارن بالقيمة المعنوية ل P value(0.05) حتى نستنتج وجود علاقة أو عدم وجودها،فعندما تكون النتيجة أكبر من هذه القيمة فلا يوجد علاقة(لايوجد فروق إحصائية هامة)،أما في حال كانت النتائج أقل من هذه القيمة عندها تكون العلاقة موجودة والفروق الإحصائية هامة، أي ستعتبر النتائج هامة إحصائيا "عند P value أقل من0,05

النتائج :

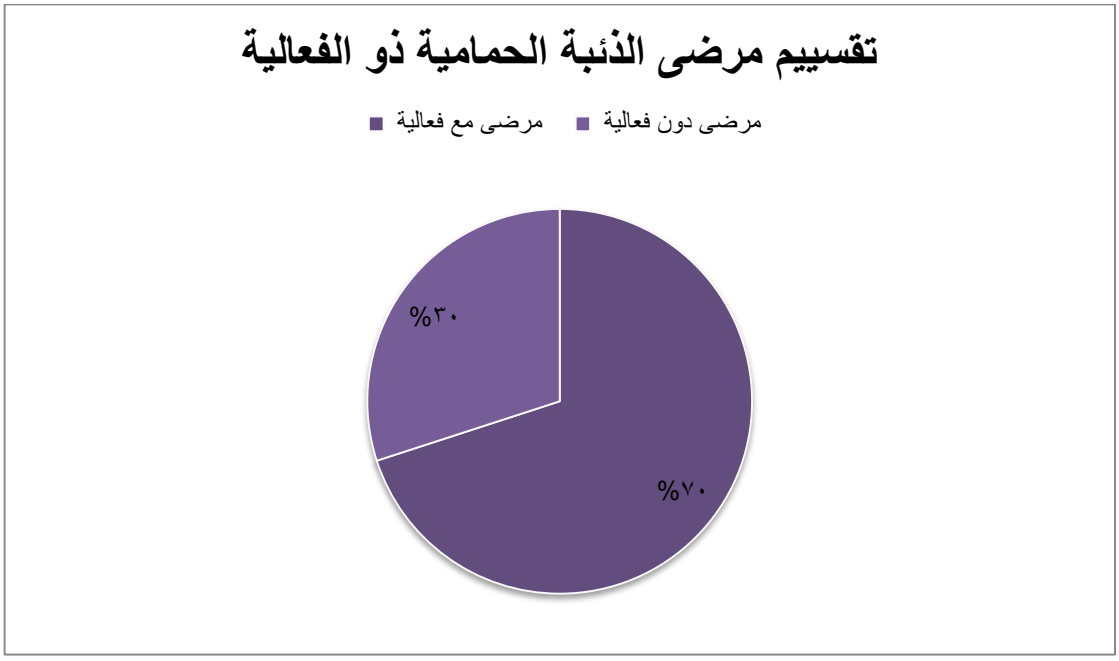
العمر	**49-18 (33.5) سنة**
الجنس	الذكور 7 مرضى (12%)
	الإناث 53 مريضه (88%)
فترة المرض	16-2(9) سنوات
العلاجات	الستيروئيدات اكثر من 30 يوم (57) مريض 95 %
	مضادات الملاريا (57) مريض 95 %
	ازتيوبرين AZA (19) مريض 31%
	MMF (7) مريض 11%
	ميتوتركسات (48) مريض 80%
	سيكلوفوسفاميد (17) مريض 28%

الجدول (1) توضيح صفات مرضى العينة

تم حساب الفعالية لمرضى الذئبة المشاركين وفق SLEDA الملحق في نهاية البحث و اعتمادا على وجود الفعالية و عدمها تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين وفق ما يلي :

المرضى ذوي الفعالية	**42 مريض (70%)**
المرضى دون الفعالية	18 مرضى (30%)

الجدول (2) تقسيم مرضى العينة وفق وجود فعالية جهازية

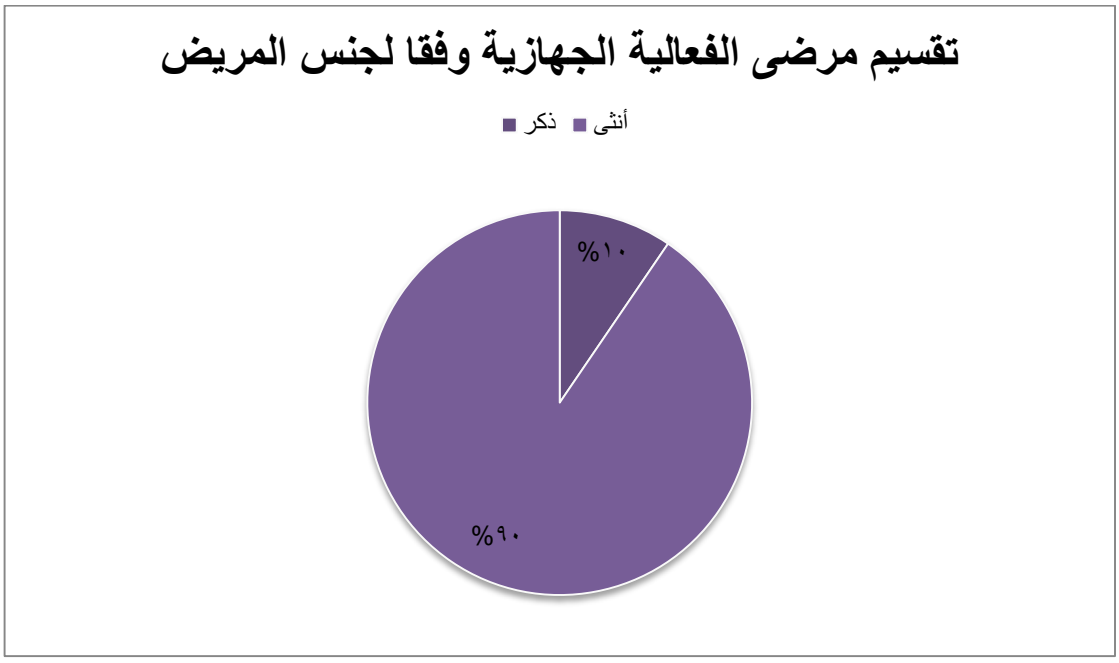


الشكل (1) تقسيم مرضى العينة وفق وجود فعالية جهازية

وكان عدد النساء ذوات الفعالية الجهازية للذئبة الحمامية الجهازية 38 مريضة مقابل 4 ذكور لديهم فعالية للمرض .

تقسيم مرضى الفعالية تبعا لجنس المريض	
ذكر	4 مرضى
أنثى	38 مريضة

الجدول (3) تقسيم مرضى الفعالية تبعا لجنس المريض



الشكل (2) تقسيم مرضى الفعالية وفق جنس المريض

و بحساب P value = 0.072 أي غير ذات قيمة هامة أحصائيا و بالتالي لا توجد علاقة بين فعالية الذئبة الحمامية الجهازية و جنس المصاب .

قمنا بمعايرة فيتامين(د) في مخبر مستشفى الأسد الجامعي باستخدام جهاز Elecsys 2010 بطريقة المعايرة التألق الكيميائي المناعي chemiluminescence و تقسيم مرضى الذئبة الحمامية الجهازية وفق قيم فيتامين (د) إلى مجموعتين

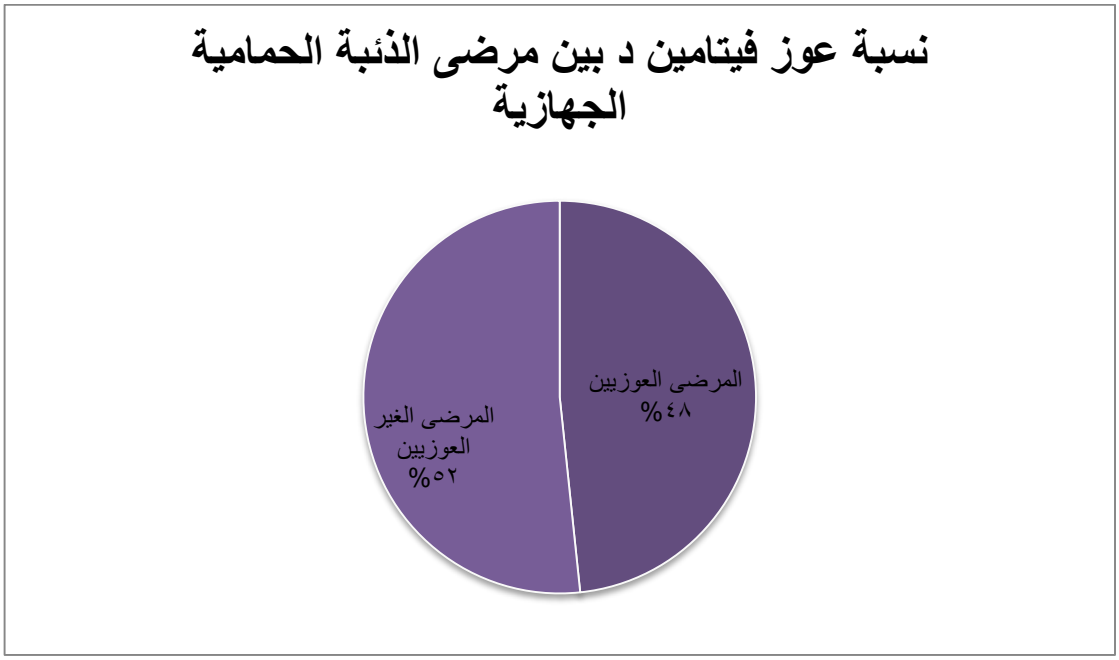
حيث أنه اعتمدنا القيم التالية :

1- عوز فيتامين (د) عندما يكون عيار فيتامين د أقل من 20 نانوغرام /مل (50نانومول /ل) وذلك بوجود عيار هرمون جارات الدرق طبيعي (PTH)

2- غير عوزي للفيتامين (د)عندما تكون قيم فيتامين د أكثر من 20 نانوغرام /مل

مرضى عوز فيتامين (د)	**29 مريض (48%)**
مرضى غير عوزيين للفيتامين (د)	31 مريض (52%)

الجدول (4) تقسيم مرضى العينة وفق وجود عوز فيتامين (د)



الشكل (3) تقسيم مرضى العينة وفق وجود عوز فيتامين (د)

و بالتالي فإن نسبة انتشار عوز فيتامين (د) 48% من مجموع المرضى المحققين لشروط الدراسة .

قمنا بعدها بتقسيم مرضى الذئبة الحمامية الجهازية العوزين للفيتامين (د)وفق الجنس إلى مجموعتين :

ذكر	**3 مرضى**
انثى	26 مريضة

الجدول(5)تقسيم العوزيين وفق جنس المريض

و بحساب p valueوجد أنها 0.7 أي غير مهمه إحصائيا و بالتالي ليس لعوز فيتامين د علاقة لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية بجنس المصاب .

وبعدها بدأنا تقسيم عينة المرضى العوزيين إلى مجموعات وفق العلاجات المستخدمة كما يلي : حيث أن جميع مرضى العينة يستخدمون الستيروئيدات و مضادات الملاريا بالإضافة إلى مثبط مناعي آخر أو أكثر

الستروئيدات +مضادات الملاريا (مجموعة A)	**29 مريض**
steroid sparing agent (مجموعة B)	7 مريض
second line management – أدوية الخط الثاني (مجموعة C)	2 مريض
ازاتيوبرين (مجموعة D)	20 مرضى

الجدول (6) تقسيم المرضى العوزيين وفق العلاج المستخدم

بحساب قيمة P value لكل مجموعة كانت النتائج كما يلي استثنينا المجموعة Eوذلك لصغر حجم العينة:

المجموعة	P VALUE
لمجموعة (A)	0.033
لمجموعة (B)	0.055
لمجموعة(C)	0.061
لمجموعة(D)	0.043

الجدول (7) قيم P VALUE للمجموعات العلاجية

و بالتالي يوجد علاقة هامة إحصائياً بين وجود عوز للفيتامين (د) لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية و العلاج بكل من (الستيروئيدات – مضادات الملاريا – ازاتيوبرين) ولا يوجد علاقة إحصائية هامة بين وجود هذا العوز و استخدام أدوية الخط الثاني و العوامل الموفرة للستروئيدات.

قسمنا مرضى عوز فيتامين (د) حسب استخدام الواقيات الشمسية ذات عامل حماية 70% أو أكثر

المجموعة	عدد المرضى
المرضى العوزيين المستخدمين للواقيات الشمسية	12مريض
المرضى العوزيين الغير المستخدمين للواقيات الشمسية	17 مريض

الجدول (8) تقسيم المرضى العوزيين حسب استخدام واقي شمسي

و بحساب قيمة P value = 0.074 و بالتالي لا توجد علاقة هامة إحصائياً بين وجود عوز فيتامين (د) لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية و استخدام الواقيات الشمسية ذات عامل حماية 70% أو أكثر .

بالإضافة إلى ذلك قسمنا المرضى العوزيين للفيتامين (د) إلى مجموعتين وفق تلقيهم للحاجة اليومية للكالسيوم والفيتامين (د) المحددة من قبل منظمة الصحة العالمية مع مراعاة العمر أثناء علاجهم بمختلف الأشكال الدوائية العلاجية للذئبة الحمامية الجهازية بشكل التالي :

المجموعة	عدد المرضى
المرضى العوزيين الذين يتلقون حاجتهم اليومية من الكالسيوم و الفيتامين (د)	11 مريض
المرضى العوزيين الذين لا يتلقون حاجتهم اليومية من الكالسيوم و الفيتامين (د)	18 مريض

الجدول (9) تقسيم المرضى العوزيين حسب استكمال الحاجة اليومية من الكالسيوم و فيتامين د

بحساب P value=0,049 اي أنها ذات دلاله إحصائية هامة و بالتالي هناك علاقة بين وجود عوز فيتامين د و عدم تلقي الحاجة اليومية .

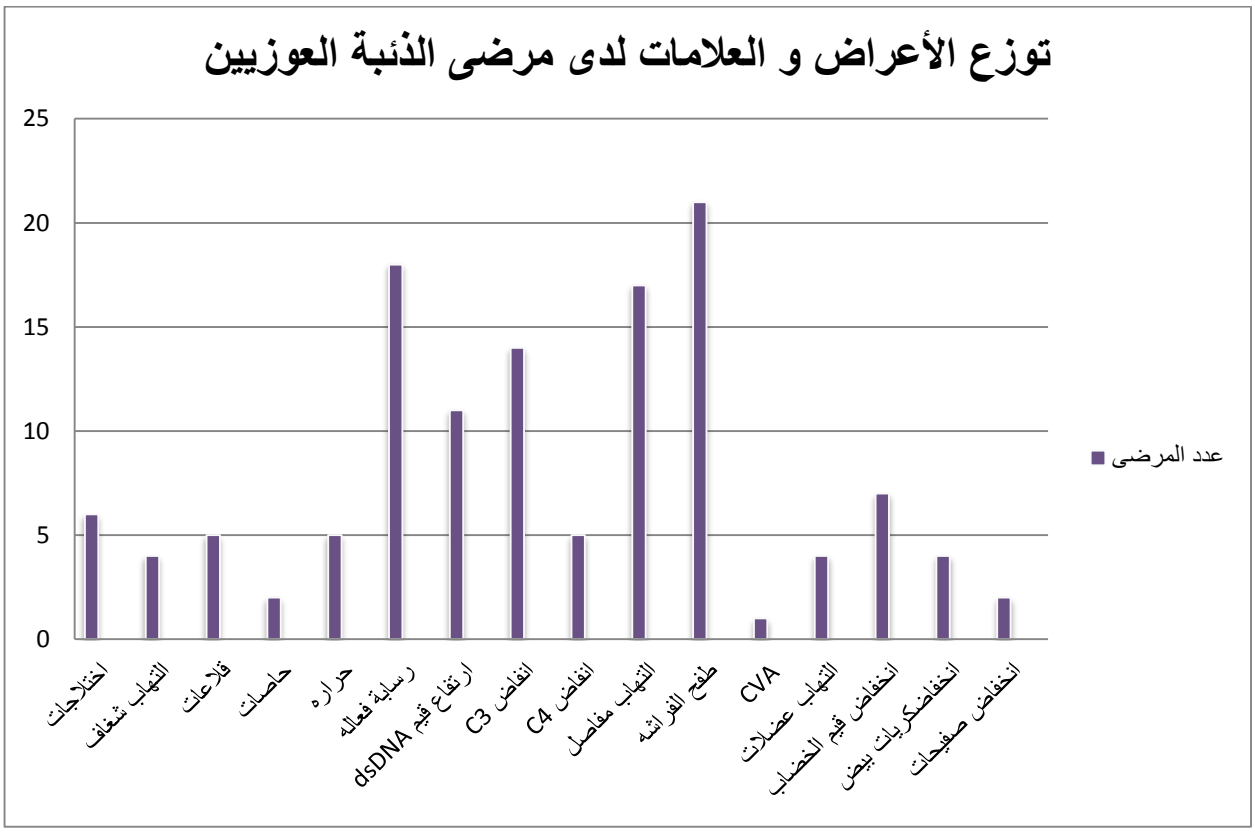
قسمنا المرضى العوزيين كما يلي و ذلك حسب الإصابة بأعراض و علامات الذئبة الحمامية الجهازية و اخترنا هذه الأعراض اعتمادا على الأعراض الموجودة ضمن عينة الدراسة مع مراعاة عناصر مشعر - SLEDAI :

الإصابة		عدد المرضى		P value
وجود أذية عصبية	اختلاجات	6 مرضى	6	0.047
	CVA		1	-
	نفاسات		0	-
	اضطراب رؤية		0	-
	صداع		0	-

	ذئبي			
اذية هيكلية	التهاب مفاصل	17 مريض	17	0.044
	التهاب عضلات		4	0.051
التهاب شغاف		4 مرضى		0.06
الإصابة الجلدية	طفح الفراشة	29 مريض	21	0.046
	الحساسية الضيائية		18	0.033
	الحاصات		2	0.061
	القلاعات الفموية		5	0.063
	الذأب القريصي		2	0.055
اضطرابات مناعية مخبرية	انخفاض C3	16 مريض	14	0.045
	انخفاض C4		5	0.065
	ارتفاع ANTI-DNA ds		11	0.033
حرارة		5 مرضى		0.065
رسابة بولية فعالة		18 مريض		0.043
اضطرابات مخبرية دموية	انخفاض الخضاب	7 مرضى	7	0.063
	انخفاض		4	0.071

	الكريات البيض			
	انخفاض الصفيحات	2	0.055	

الجدول (10) P VALUE لأعراض المرضى العوزيين للفيتامين د



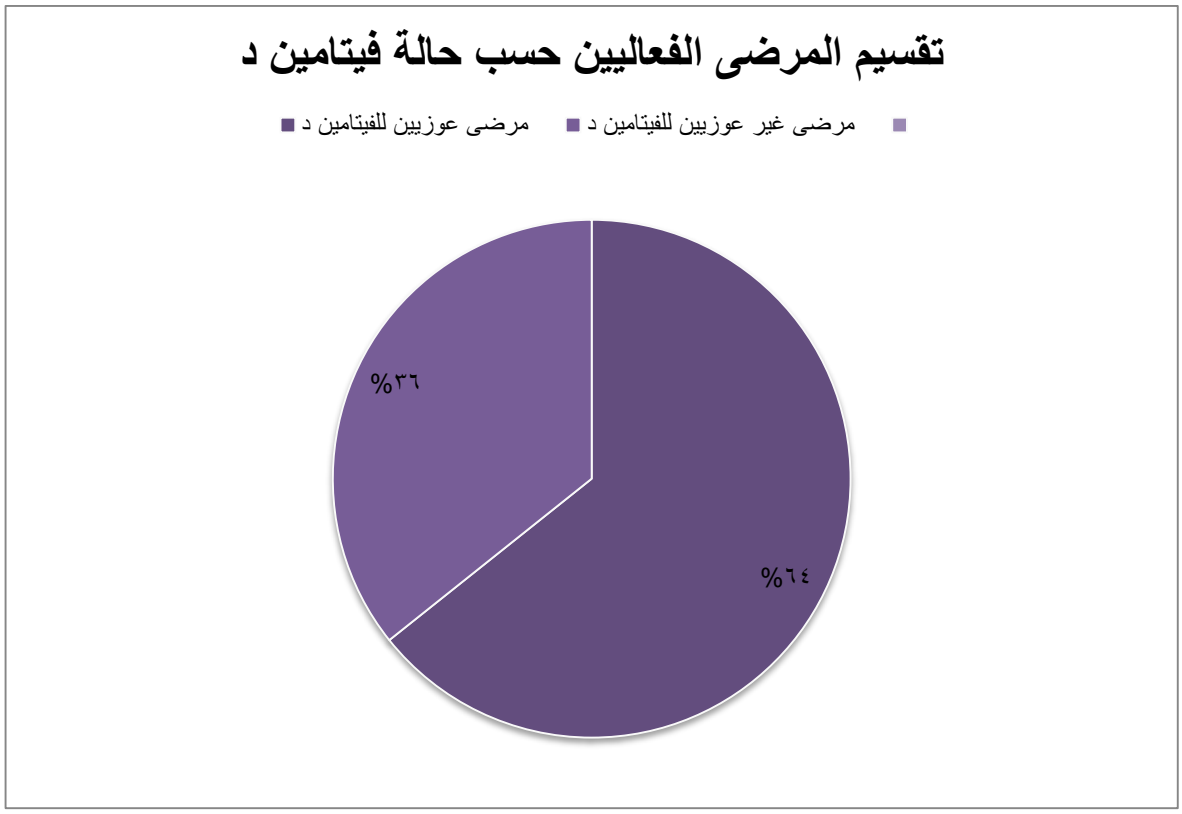
الشكل (4) توزع الأعراض و العلامات لدى المرضى العوزيين

وجدنا أن P value أقل من 0.05 لدى كل من المرضى العوزيين والذين لديهم الأعراض و العلامات التالية (اختلاجات – رسابة بولية فعالة – ارتفاع قيم Anti DNA ds – انخفاض C3 – الحساسية الضيائية – طفح الفراشة – التهاب المفاصل) أي أنها ذات قيمة إحصائية هامة .

في النهاية قمنا بتقسيم مرضى الذئبة الحمامية الجهازية ذوي الفعالية الجهازية إلى قسمنين وفق حالة فيتامين (د) لديهم :

المجموعة	عدد المرضى
مرضى الذئبة الحمامية الجهازية ذويي الفعالية العوزيين للفيتامين د	27 مريض
مرضى الذئبة الحمامية الجهازية ذويي الفعالية غير العوزيين للفيتامين د	15 مريض

الجدول (11) تقسيم مرضى الفعالية وفق وجود عوز لفيتامين (د)



الشكل (5) تقسيم مرضى الفعالية وفق وجود عوز لفيتامين (د)

بحساب قيمة P value = 0.043 أي أنها مهمة أحصائيا و بالتالي هناك علاقة بين فعالية الذئبة الحمامية الجهازية ووجود عوز للفيتامين (د) لدى هؤلاء المرضى .

المناقشة :

قمنا بإجراء دراستنا على 60 مريض ومريضه ذئبة حمامية جهازية مشخصين وفق معايير ACR 1997 الجمعية الأمريكية للروماتيزم المقبولين في مستشفى الأسد الجامعي و المراجعين للعيادة المفصلية هناك .

تعتبر هذه العينة أقل من العينة المطلوبة لتحقيق مجال ثقة 95 % و ذلك بسبب قصر فترة الدراسة و صعوبات الوصول الى المستشفى خلال فترة الدراسة خلال 23 شهر بين شهر تشرين الثاني عام 2014 وشهر تشرين أول عام 2016 .

اشتملت دراستنا على 53أنثى (88%)و7 ذكور (12%) و هذا يشابه بصورة كبيرة الدراسات العالمية حيث أن انتشار الإصابة بالذئبة الحمامية الجهازية عند الإناث أكبر بحوالي 7 أضعاف .

تتراوح أعمارهم بين (18-49 سنة) أي بمتوسط عمر (33.5) سنة و بمتوسط زمن إصابة (9) سنوات معالجين بعدة أشكال دوائية علاجية حسب الحاجة و الإصابة تتضمن (الستروئيدات ومضادات الملاريا - الأزاتيوبرين AZA - العوامل الموفره للستروئيدات – أدوية الخط الثاني لعلاج الأذية الكبية).

بين 60 مريض ذئبة حمامية جهازية كان هناك 29 مريض عوزي للفيتامين (د) (48%) و 31 مريض غير عوزي للفيتامين د (52%) .

قمنا بتحديد وجود فعالية للذئبة الحمامية الجهازية لدى عينة الدراسة فكان لدينا 42 مريض (70%) لديهم فعالية جهازية للذئبة في فترة الدراسة باستخدام مشعر SLEDAI مقابل 18 مريض (30%) دون فعالية من بين 42 مريض ذئبة لديهم فعالية جهازية كان 38 أنثى (90%) مقابل 4 ذكور (10%) و بحساب P value كانت أكبر من 0.05 و بالتالي لايؤثر جنس المريض على فعالية الذئبة الحمامية الجهازية و هذا يماثل الدراسات العالمية المشابهة .

من ضمن ال 42 مريض مع فعالية جهازية كان هناك 29 مريض عوزي للفيتامين د (69%)مقابل 15 غير عوزي(31%) و بحساب P valueاقل من 0.05 تبين تأثير عوز فيتامين د على فعالية الذئبة الحمامية الجهازية بصورة مشابهة للدراسات العالمية و ربما يعود ذلك إلى تأثير فيتامين د على الجهاز المناعي من خلال مستقبلاته VDRو ذلك بحاجة إلى دراسات أوسع .

من ضمن ال 29 مريضا عوزيي للفيتامين (د) كان هناك 26 أنثى (90%)و 3 ذكور (10%) وبحساب P value أكبر من 0.05 لم نجد علاقة بين وجود العوز بين مرضى الذئبة الحمامية الجهازية و جنس المصاب و هذا يوافق الدراسات العالمية كدراسة سوزان عطار التي أجريت ضمن مستشفى الملك عبد العزيز في جدة .[+]

وجدنا وفق الخطوط العلاجية ضمن المرضى العوزيين 26 مريض كانو معالجين بالستروئيدات و مضادات الملاريا (90%) المجموعة (A) مقابل 7 مرضى معالجين بالعوامل الموفرة للستروئيدات (8%) المجموعة (B)و مريضين(1%) معالجين بأدوية الخط الثاني للأذية الكبية المجموعة (C)و 20 مريض يعالج بالازتيوبرين(69%) المجموعة (D) ، و من خلال التحليل الإحصائي وجدنا علاقة بين الإصابة بعوز الفيتامين د لدى المرضى الذئبة الحمامية الجهازية و المعالجين بالستروئيدات و مضادات الملاريا و هذا يعود لتأثير الستروئيدات على استقلاب فيتامين د و امتصاصه المعوي و الاصطناع الكلوي له كذلك مضادات الملاريا التي تؤثر بصورة واضحة على تحول فيتامين د الى شكله الفعال وهذا ما يشابه الدراسات العالمية كالدراسة التي قام بها Rada Miskovic[++]

كما انه هناك علاقة بين وجود عوز فيتامين د لدى هؤلاء المرضى و العلاج بالازتيوبرين الذي يؤثر على امتصاص الفيتامينات المنحلة بالدسم من ضمنها فيتامين د .

مما يشير إلى أن كل من الستروئيدات و مضادات الملاريا و الأزاتيوبرين عوامل خطر مستقلة لتطوير العوز لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية .

كان لدينا ضمن مجموعة المرضى العوزيين للفيتامين د المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية 12 (41%)مريض يستخدمون الواقيات الشمسية ذات عامل حماية 70% و 17 مريض(49%) لا يستخدمونها و كانت P value اكبر من 0.05 و بالتالي لم يؤثر استخدام الواقيات الشمسية السابقة على وجود عوز للفيتامين د لدى هؤلاء المرضى .

وكان من هؤلاء المرضى 11 مريضا (38%) يتناول حاجتهم اليومية من الكالسيوم و الفيتامين (د) مقابل 18 مريض(72%) لا يستخدمون المعيضات اليومية و بالتحليل الإحصائي وجدنا علاقة هامة بين عوز الفيتامين د لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية و عدم تناول الحاجة اليومية من الكالسيوم و الفيتامين د و ذلك يعود ربما لعدم الحصول على هذه الحاجة من الغذاء بسبب وجود نقص الشهية و الدنف الموجود لدى نسبة جيدة من المرضى بالاضافة إلى أن أغلب المرضى يعالجون بالستروئيدات و مضادات الملاريا ذات التأثير الواضح على امتصاص فيتامين(د) كما وجدنا سابقاً .

ووجدنا انتشار أعراض و علامات للذئبة الحمامية الجهازية لدى المرضى بشكل التالي

21 مريض مع إصابة جلدية (72%) – 17 مريض مع إصابة هيكلية(59%) – 16 مريض مع اضطرابات مناعية مخبرية(55%) – 8 مرضى اضطراب في وظيفة الكلية مع رسابة فعاله في البول (28%)– 7 مرضى مع اضطرابات دموية(27%) – 6 مرضى مع اختلاجات(26%) – 5 مرضى مع حراره(25%) – 4 مرضى باذية قلبية(24%) .

و بالتحليل الإحصائي كان هناك ارتباط بين وجود العوز و كل من الإصابة الجلدية و التهاب المفاصل و الاضطرابات المخبرية المناعية و الاختلاجات و الإصابة الكلوية بصورة مشابهة للدراسات العالمية و ذلك يعود ربما إن كل من الإصابة الكلوية تؤثر على الاصطناع الكلوي للشكل الفعال للفيتامين (د)و تناول مضادات الاختلاج عند مرضى الأذية العصبية يؤثر على آلامتصاص للفيتامين (د)و بالإضافة إلى أنها تدل بصورة كبيرة على وجود فعالية جهازية في أغلب الحالات و كما أن الإصابة الجلدية الناجمة عن التعرض للأشعة الشمسية مطلقه لحدوث هجمة وفعالية في طبيعة الحال و هذا يتوافق مع نتائجنا السابقة بين وجود عوز للفيتامين(د) مع وجود فعالية للذئبة.

خلال بحثنا وجدنا عدد من الدراسات مشابهة له :

هناك دراسة سوزان عطار وعائشة الصديق التي نشرت عام 2013 في مجلة عمان الطبية و التي أجريت في مستشفى الملك عبد العزيز الجامعي في جدة و التي استمرت حوالي 4 أعوام .

	دراستنا	دراسة د.عطار
عدد المرضى	60 مريض	95 مريض
فترة الدراسة	23 شهر	3 سنوات و10 أشهر
متوسط العمر	30.5سنة	34 سنة
نسبة الإناث في العينة	%88	%93
نسبة انتشار عوز فيتامين د في العينة	%48	%87
PVALUE للعلاقة بين العوز و الجنس لدى مرضى العينة	0.07	0.07
نسبة انتشار الفعالية بين مرضى العينة	%70	%57
انتشار العوز بين مرضى الفعالية	%69	%90
PV ALUEللعلاقة بين العوز والفعالية	0.043	0.04
P VALUE للعلاقة بين العوز و AZA	0.043	0.033
P VALUEللعلاقة بين العوز و الستروئيدات + مضادات الملاريا	0.033	0.013
P VALUEللعلاقة بين	0.045	0.19

العوزو C3انخفاض		
P VALUEللعلاقة بين العوز و C4 انخفاض	0.065	0.014
P VALUEللعلاقة بين العوزو ANTI DNA ds ارتفاع	0.033	0.001

وبالمقارنة مع الدراسة السابقة نلاحظ إن فترة الدراسة السابقة أطول من دراستنا مما جعل عدد المرضى أكبر بطبيعة الحال نلاحظ إن نسبة إصابة الإناث بالذئبة متقاربة و كذلك متوسط العمر نلاحظ ارتفاع نسبة عوز فيتامين د في دراسة د. عطار ربما يعود ذلك لديهم للامتناع عن التعرض للشمس حيث أن الدراسة مجراة في السعودية و بالتالي نسبة انتشار الحجاب وغطاء الوجه أكبر بكثير مما يؤثر على انتاج فيتامين د لدى المرضى .

نلاحظ انتشار الفعالية لدى مرضانا بصورة أكبر ربما ذلك يعود الى زمن إجراء دراستنا و الصعوبات التي واجهت مرضانا للحصول على العلاج المناسب أو حتى الوصول إلى المستشفى خلال فترة الدراسة .

تشابهت دراستنا مع الدراسة السابقة في اعتبار ارتفاع Anti ds - DNA و استخدام الستروئيدات و مضادات الملاريا كعوامل خطر لتطور عوزفيتامسن (د) ،بينما اختلفت معها في عيار C3 –C4 ربما يعود ذلك الى اختلاف نمط الإصابات بين المجموعتين .

هناك أيضا دراسة Rada Miskovic التي نشرت في المجلة المقدونية الطبية عام 2015 التي شملت 46 مريض خلال 5 أشهر شخصوا وفق ACR 1997 و درست الفعالية وفق SLEDAI.

	دراستنا	Rada Miskovic
عدد المرضى	60	46
متوسط العمر	30.5	45.4
نسبة انتشار الإناث	%88	%87
زمن الإصابة	9 سنوات	6 سنوات
نسبة انتشار العوز لفيتامين د	%48	%67
العلاقة بين العوز و الإصابة الجلدية p value	0.046	0.065
العلاقة بين العوز و الأذية الكلوية p value	0.033	0.017
العلاقة بين العوز anti DNA ds	0.43	0.033
العلاقة بين العوز والفعالية	0.34	0.48
العلاقة بين العوز و استخدام الستروئيدات	0.33	0.46
العلاقة بين العوز و تناول الحاجة اليومية من الفيتامين د .	0.049	0.86

مما سبق نلاحظ إن حجم عينة الدراسة لدينا أكبر بالرغم من ذلك هناك تماثل في نسبة اصابة الإناث مقارنة بالذكور العمر الوسطي للدراسه المقارنة أكبر بكثير من من العمر المتوسط لدى مرضانا مما أدى إلى اختلاف في العديد من النتائج .

كانت نسبة انتشار العوز لديهم أكبر و ذلك لاختلاف المناخ حيث قلة تعرض لأشعة الشمس لم تظهر دراستهم ارتباطا بين العوز و الفعالية و ربما ذلك يعود لاختلاف العمر بين العينتين وفترة الإصابة و تأثير ما سبق علىى الفعالية بصورة عامة .

لم يظهر تأثير لتناول الحاجة اليومية من فيتامين د على تصحيح العوز ربما ذلك يعود لاختلاف العوز و اختلاف الحاجة اليومية .

الخلاصة :

إن هذه الدراسة أظهرت أن هناك انتشار لعوز الفيتامين (د) بين مرضى الذئبة الحمامية الجهازية و أن هذا العوز يرتبط بشكل كبير مع وجود فعالية جهازية للذئبة الحمامية الجهازية ،كما أظهرت أن كل من الإصابة الكلوية و العصبية و الجلدية عوامل خطر مستقلة لوجود العوز بين المرضى وكذلك استخدام الستروئيدات و مضادات الملاريا و الأزاتيوبرين.

التوصيات :

1- نوصي بضرورة معايرة فيتامين(د) لدى جميع مرضى الذئبة الحمامية الجهازية و ذلك لانتشاره بين هذه الشريحة .
2- نوصي بضرورة استخدام الحاجة اليومية من الكالسيوم و الفيتامين(د) لدى هؤلاء المرضى و خاصة أولئك المعالجين بالستروئيدانت– مضادات الملاريا أو الأزاتيوبرين
3- نوصي بمعالجة مرضى الذئبة الحمامية الجهازية المصابين بعوز فيتامين (د) لما يعكسه هذا العوز على الفعالية الجهازية لديهم .
4- نوصي بالإسراع من إدخال ادوية أخرى تمهيد لسحب الستروئيدات و الإقلال من جرعة الستروئيدات ما أمكن لتأثيرها على امتصاص و استقلاب فيتامين د .

المراجع :

1- Ioannis O. Tassiulas, Clinical Features and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus, Kelley's Textbook of Rheumatology, W. B. Saunders Company, 8th ed,2008,P2312.
2- Pons-Estel GJ, et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 2010; 39:257.
3- Danchenko N, et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. Lupus 2006; 15:308
4- Dall'Era M. Chapter 21. Systemic lupus erythematosus. Current Rheumatology Diagnosis and Treatment. 3rd ed. New York, NY:McGraw-Hill; 2013. عدد الصفحات
5- Grainne Murphy, Effect of gender on clinical presentation in systemic lupus erythematosus, Rheumatology 2013:p 57.
6- Aya Kawasaki,et al, Role of STAT4 polymorphisms in systemic lupus erythematosus in a Japanese population, Arthritis Res Ther. 2008; 10(5).P33
7- Paula S. Ramos,et al, Genetic Factors Predisposing to Systemic Lupus Erythematosus, Semin Nephrol. 2010 Mar; 30(2): 164–176.
8- Somers E.C., Richardson B.C. Environmental exposures, epigenetic changes and the risk of lupus. Lupus. 2014;23:568–576.
9- Cooper GS,et al, Hormonal and reproductive risk factors for development of systemic lupus erythematosus, Arthritis Rheum. 2002 Jul;46(7).P21-24
10- Melissa R. Arbuckle,et al, Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus, new England journal of medicine.2003;349:1252-26.
11- Oelke K, et al. Pathogenesis of lupus. Arthritis Rheum. 2002, 47: (3): 343-345.
12- Koutouzov S, et al. Nucleosomes in the pathogenesis of systemic lupus .lupus,p21
13- Alexandra Popescu, Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus, Curr Neuropharmacol. 2011 Sep; 9(3): 449–457.
14- Mary K. Crow, Type I Interferon in the Pathogenesis of Lupus, JOURNAL OF IMMUNOLOGY 2014.p 23

15- R. Hal Scofield, Klinefelter's Syndrome, 47,XXY, in Male Systemic Lupus Erythematosus Supports a Gene Dose Effect from the X Chromosome, Arthritis Rheum. 2008 Aug; 58(8): 2511–2517.
16- Bridget Wright,et al, Systemic Lupus Erythematosus,Cleveland journal , August 2010.
17- Luís Uva, et al, Cutaneous Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus, Autoimmune Diseases, 2012, 15 pages.
18- Biazar C, et al. Cutaneous lupus erythematosus: Autoimmun Rev 2013; 12:444..
19- Grönhagen CM, et al. Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus:. Br J Dermatol 2011.p54
20- Brennan MT1, Valerin MA, Napeñas JJ, Lockhart PB, Dent Clin North Am. 2005 Jan;49(1):127-41,
21- Grossman JM, Lupus arthritis, Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009 Aug;23(4):495-506.
22- Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2010;19:703–710.
23- Hanly JG, ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus: Limitations and revisions to neuropsychiatric variables. Lupus. 2004, 13: (11): 861-864.
24- Hanna Ainiala,et al, Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes, Arthritis care and research , 2001.p332
25- Cauduro SA, et al. Clinical and echocardiographic characteristics of hemodynamically significant pericardial effusions in patients with systemic lupus erythematosus. Am J Cardiol. 2003, 92: (11).
26- Matthay RA, Schwarz MI, Petty TL, et al: Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: Review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. Medicine (Baltimore). 2005, 54: (5)
27- Monrad SU, Kaplan MJ. Cellular Hematology. In: Systemic Lupus Erythematosus, 5th), Elsevier and Academic Press, Amsterdam 2011.90-92
28- Domiciano DS, Autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus: association with thrombocytopenia, Clin Rheumatol. 2010 Dec;29(12):1427-31
29- Hallegua DS, Wallace DJ. Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol. 2000, 12: (5): 379-385.
30- Doria A, Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus, Am J Med. 2006 Aug;119(8).
31- I. Castrejón, Indices to assess patients with systemic lupus erythematosus in clinical trials, long-term observational studies, and clinical care, *Clinical and Experimental* R*heumatology 2014.*p34
32- Hector F DeLuca, Overview of general physiologic features and functions of vitamin D, Am J Clin Nutr December 2004 p211
33- Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. Physiol Rev 1998;78:1193–231.
34- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol 2005. Jul;289(1).
35- Sylvia Christakos, Vitamin D: Metabolism, Endocrinol Metab Clin North Am. 2010 Jun; 39(2): 243–253.

36- Quarles LD, Role of FGF23 in vitamin D and phosphate metabolism, Exp Cell Res. 2012 May 15;318(9):1040-8.
37- Sayed-Hassan R, Relationship between 25-hydroxyvitamin D concentrations, serum calcium, and parathyroid hormone in apparently healthy Syrian people, Arch Osteoporos. 2014;9:176.
38- Forrest KY, Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults, Nutr Res. 2011 Jan;31(1):48-54.
39- NIH Office of Dietary Supplements. Dietary supplement fact sheet: vitamin D. August, 4, 2010.
40- Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007; 357(3):266-281.
41- Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women. Arch Intern Med. 2006;166(4):424-430.
42- Rathish Nair, Vitamin D: The “sunshine” vitamin, J Pharmacol Pharmacother. 2012 Apr-Jun; 3(2): 118–126.
43- PAULA BORDELON, Recognition and Management of Vitamin D Deficiency, American Academy of Family Physicians, 2009 p34
44- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc. 2006;81(3):353-373.
45- Schneider DL. Vitamin D and skeletal health. Curr Opin Endocrinol Diabetes. 2006;13(6):483-490.
46- Holick MF. Vitamin D deficiency: what a pain it is Mayo Clin Proc. 2003;78(12):1457-1459.
47- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest. 2006;116(8):2062-2072.
48- Hicks GE, Shardell M, Miller RR, et al. Associations between vitamin D status and pain in older adults: the Invecchiare in Chianti study. J Am Geriatr Soc. 2008; 56(5):785-791.
49- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation. 2008;117(4):503-511.
50- Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al., for the Women’s Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med. 2006; 354(7):684-696.
51- Kato S, The function of vitamin D receptor in vitamin D action, J Biochem. 2000 May;127(5):717-22.
52- Lappe JM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: Results of a randomized trial. Am J Clin Nutr. 2007;85:1586–91.
53- Baldock PA,et al, Vitamin D action and regulation of bone remodeling: suppression of osteoclastogenesis by the mature osteoblast. J Bone Miner Res. 2006 Oct;21(10):1618-26.
54- Takahashi N, Vitamin D endocrine system and osteoclasts, Bonekey Rep. 2014 Feb 5;3:495.
55- Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al., for the Women’s Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer N Engl J Med. 2006;354(10):1102].

56- NCI Staff PIitter H.Vitamin D Deficiency May Promote Spread of Some Breast Cancers, April 14, 2016.(3)
57- Agmon-Levin, Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases, Clin Rev Allergy Immunol. 2013 Oct;45(2):256-66
58- Pittas AG ,et al ,The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults., Diabetes Care. 2007 Apr; 30(4):980-6.
59- Munger KL, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. JAMA. 2006;296:2832–8.
60- Margherita T. Cantorna, Vitamin D and 1,25(OH)2D Regulation of T cells, Nutrients. 2015 Apr; 7(4): 3011–3021.
61- Yang CY, The implication of vitamin D and autoimmunity: a comprehensive review, Clin Rev Allergy Immunol. 2013 Oct;45(2):217-26
62- Etten E,et al. Immunoregulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005; 97:93-101.
63- Kamen DL, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev 2006. Feb;5(2):114-117 10.1016
64- Rada Miskovic, Vitamin D Status in Patients with Systemic Lupus Erythematosus in Serbia: Correlation with Disease Activity and Clinical Manifestations, Open Access Maced J Med Sci. 2015 Jun 15; 3(2): 256–261.
65- Laura AG Armas, Vitamin D, infections and immune-mediated diseases, Int. J. Clin. Rheumatol. (2009) 4
66- Irene Bultink, Osteoporosis in SLE, Bone Abstracts (2013).
67- Uwe Gröber, Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism, Dermatoendocrinol. 2012 Apr 1; 4(2): 158–166.

الملحقات:

* kelly text book

** acr – American Academy of Rheumatology.

*** AMERICAN FAMILLY PHYSICIAN V0L 80 2009 OCT

+Suzan M. Attar, Vitamin D Deficiency in Patients with Systemic Lupus Erythematosus, Oman Med J. 2013 Jan ؛

++Rada Miskovic, Vitamin D Status in Patients with Systemic Lupus Erythematosus in Serbia: Correlation with Disease Activity and Clinical Manifestations, Open Access Maced J Med Sci. 2015 Jun 15; 3(2): 256–261.

ACR 1997 Revised Lupus Criteria

Need 4 of 11 criteria for a diagnosis of lupus (sensitivity of 96% and a specificity of 100% in children). If a patient has lupus nephritis, then only a total of 3 of 11 criteria are needed.

Criterion	Definition
1. Malar rash	Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds
2. Discoid rash	Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur in older lesions
3. Photosensitivity	Skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, by patient history or physician observation
4. Oral ulcers	Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by physician
5. Nonerosive arthritis	Involving 2 or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling, or effusion
6. Pleuritis or pericarditis	Pleuritis—convincing history of pleuritic pain or rubbing heard by a physician or evidence of pleural effusion OR Pericarditis—documented by electrocardiogram or rub or evidence of pericardial effusion
7. Renal disorder	Persistent proteinuria >0.5 g per day or >3+ if quantitation not performed OR Cellular casts—may be red cell, hemoglobin, granular, tubular, or mixed
8. Neurologic disorder	Seizures—in the absence of offending drugs or known metabolic derangements; eg, uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance OR Psychosis—in the absence of offending drugs or known metabolic derangements; eg, uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance
9. Hematologic disorder	Hemolytic anemia—with reticulocytosis OR Leukopenia—<4,000/mm³ on ≥2 occasions OR Lymphopenia—<1,500/ mm³ on ≥2 occasions OR Thrombocytopenia—<100,000/mm³ in the absence of offending drugs
10. Immunologic disorder	Anti-DNA: antibody to native DNA in abnormal titer OR Anti-Sm: presence of antibody to Sm nuclear antigen OR Positive finding of antiphospholipid antibodies on: • an abnormal serum level of IgG or IgM anticardiolipin antibodies, • a positive test result for lupus anticoagulant using a standard method, or • a false-positive test result for at least 6 months confirmed by Treponema pallidum immobilization or fluorescent treponemal antibody absorption test
11. Positive antinuclear antibody	An abnormal titer of antinuclear antibody by immunofluorescence or an equivalent assay at any point in time and in the absence of drugs

الملحق (1) المعايير التشخيصية للذئبة الحمامية الجهازية وفق ACR