الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

دراسة إمكانية اعتبار نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات و نسبة العدلات إلى اللمفاويات كمشعرات لفعالية المرض عند مرضى الذئبة الحمامية الجهازية

Platelets – Lymphocytes Ratio and Neutrophils – Lymphocytes Ratio As Disease Activity Parameters For Patients With Systemic Lupus Erythematosus

بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في أمراض الجهاز الحركي

بإشراف

الأستاذة الدكتورة ميسون قدسي

إعداد طالبة الدراسات العليا

صفاء مصطفى عبد الهادي

2022 م

قرار لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة (Approval Page)

شـكـر وتـقـديـر

إلى كل من كان لي سنداً ودعماً .....

إلى من كان مأمني وأماني في هذه الحياة أبي الغالي

إلى من كانت قدوتي في هذه الحياة

يامن رافقتني بدعائها وأفنت نفسها من أجلي أمي الغالية

إلى من أحزنني فقدانه، ووقف الكلام عند اسمه أخي المرحوم أنس

إلى شركاء دربي وحياتي ، وتوائم روحي

إلى من بعدتنا المسافات ولكن تبقى القلوب متصلة أخواتي لمى ،رؤى ، دانية

إلى أمي الثانية ، وأنيس غربتي

إلى من ربتني منذ الصغر عمتي اكتمال ، عمتي فتحية

إلى شريك الدرب والعمر والاختصاص

إلى من دعمني في مسيرة الاختصاص وكان عوناً لي زوجي عبدالعليم

إلى رفيقة دربي وأختي التي لم تلدها أمي أيلا الجندلي الرفاعي

أساتذتي الذين لهم الفضل في نجاحي... إلى أستاذتي المعطاءة ميسون قدسي التي كانت ولاتزال الداعم في إنجاز هذا البحث وفي الإجابة عن كافة استفساراتي العلمية برحابة صدر .

فهرس المحتويات

فهرس الجداول	ح
فهرس الأشكال	ح
قائمة الاختصارات	خ
الملخص	ذ
الجزء التمهيدي	1
المقدمة	1
المشكلة البحثية و التساؤلات	1
هدف البحث و أهميته	2
حدود البحث	2
الدراسات السابقة	2
منهج البحث و أدواته و طريقة العمل	3
مكونات البحث	5
الباب الأول: القسم النظري	6
الفصل الأول: مقدمة عن الذئبة الحمامية الجهازية	6
وبائيات	7
الأسباب و الآلية الإمراضية	7
النواحي الجينية	
العوامل البيئية	19
الآلية المناعية	23
الفصل الثاني: التظاهرات السريرية	24
الأعراض العامة	24
أعراض هيكلية	25
التظاهرات الجلدية	26
الذئبة الكلوية	28
التظاهرات العصبية النفسية	29
التظاهرات القلبية	31
التظاهرات الرئوية	32
التظاهرات الهضمية	33
التظاهرات الدموية	33
تشخيص الذئبة الحمامية الجهازية	34
تقييم فعالية المرض	36
علاج الذئبة الحمامية الجهازية	38

الفصل الثالث: علاقة نسبة العدلات إلى اللمفاويات و نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات مع فعالية الذئبة	29
مراجعة للدراسات السابقة	36
الباب الثاني: القسم العملي: هدف البحث و طريقة إجرائه	38
نتائج الدراسة	40
المناقشة و المقارنة مع الدراسات السابقة	48
المحددات و المعوقات	50
الخلاصة و المقترحات	50
المراجع	51
الباب الرابع: الموافقة المستنيرة الملاحق	57
استمارة استبيان البحث	58
الملخص باللغة الانكليزية	59

قائمة الجداول:

الجدول (1): العوامل الهرمونية التي تسهم في حدوث الذئبة	11
الجدول (2): تشخيص الذئبة	25
الجدول (3): مشعر SLEDAI	27
الجدول (4): مقارنة بين مجموعتي المرضى والشواهد حسب النتائج المخبرية والديموغرافية	42
الجدول (5): علاقة ESR,CRP, C3,C4,Anti ds DNA لدى مجموعتي المرضى والشواهد	43
الجدول (6): شدة مشعر ال SLEDAI	44
الجدول (7) : علاقة ال NLR, PLR مع مشعر SLEDAI	45
الجدول (8) : علاقة ال NLR, PLR مع ESR,CRP	46
قائمة المخططات :	
المخطط (1): لتوزع عينة الدراسة حسب الجنس	41
المخطط (2): الرسم بالقطرة لتوزع عينة الدراسة حسب الشدة .	46

قائمة الاختصارات :

SLE	Systemic Lupus Erythomatosus
ESR	Erythrocyte Sedmentation Rate
CRP	C-Reactive Protein
ANA	Antinuclear Antibodies
Anti ds-DNA	Anti double stranded DNA
NLR	Neutrophils – lymphocytes ratio
PLR	Platelets – Lymphocytes ratio
SLEDAI	Systemic Lupus Erythomatosus Diseases Activity Index
HLA	Human Leukocyte Antigen
TNF	Tumor Necrosis Factore
DIL	Drug Induced Lupus
ACLE	Acute Cutaneous Lupus Erythomatosus
SCLE	Subacute Cutaneous Lupus Erythomatosus
CCLE	Chronic Cutaneous Lupus Erythomatosus
LN	Lupus Nephritis
NPSLE	Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythomatosus
AIHA	Autoimmune Hemolytic Anemia
TTP	Thrombotic Thrombocytpenia purpura
ITP	Idiopthic Thrombocytpenia Purpura
MAS	Macrophage Activation Syndrome
ARDS	Acute Respiratoty Distress Syndrome
EULAR	European league Against Rheumatism
ACR	American College of Rheumatology
MRI	Magnetic Resonance Imaging
DMARDs	Disease modifying Anti Rheumatic Drugs
Cs DMARDs	Conventional synthetic DMARDs
APS	Anti Phospholipid Syndrome

SLAM-R	Systemic Lupus Activity Measure- Revised
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
ECLAM	European Consensus Lupus Activity

الملخص:

خلفية البحث:

تعد الذئبة الحمامية الجهازية مرضاً مناعياً ذاتياً يصيب سنوياً (15– 150) من بين كل 100000 شخص. و تؤثر على مختلف أجهزة الجسم.

إن هدف العلاج في مرض الذئبة الحمامية الجهازية هو تحقيق الهجوع أو فعالية منخفضة للمرض،من أجل تقليل حدوث الاختلاطات و المراضة. و لتحقيق هذا الهدف يجب تحديد فعالية المرض؛ تهدف هذه الدراسة إلى استخدام نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات و نسبة العدلات إلى اللمفاويات كمشعرات جديدة – توجد عدة مشعرات منها ESR , CRP, Anti ds DNA– في تقييم فعالية المرض، و أنها رخيصة ومتوافرة و تجرى بشكل روتيني.

هدف البحث:

اعتبار نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات و نسبة العدلات إلى اللمفاويات كمشعرات جديدة لتحديد فعالية المرض لدى عينة من مرضى الذئبة الحمامية الجهازية في المشافي الجامعية بدمشق ومقارنتها مع مجموعة شواهد أصحاء .

مواد البحث و طرائقه:

درس 80 مريض ذئبة حمامية جهازية من الذين يراجعون مشفيي المواساة الجامعي و الأسد الجامعي بدمشق مع مجموعة من الشواهد والأصحاء مؤلفة من 80 شخصاً ضمن نمط دراسة المراقبة الوصفية المقطعية العرضية (Cross sectional)/حالة شاهد ، حيث قورنت نسب (NLR) و (PLR) بين مجموعتي المرضى والشاهد، كما قورنت هذه النسب عند المرضى مع مشعر الفعالية (SLEDAI) وقسم المرضى إلى ثلاث مجموعات حسب مشعر الفعالية السابق : هجوع مع فعالية خفيفة وفعالية متوسطة و فعالية شديدة.وقد حللت البيانات باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (SPSS) النسخة رقم (25) اعتبار المتغير ذا أهمية إحصائية 0.05

النتائج :

بتقسيم عينة الدراسة حسب العمر كان متوسط العمر لدى المرضى30.49 بانحراف–/+ 10.979وتراوحت الاعمار بين ال 14ال 59، في حين كان متوسط العمر لدى الشواهد 44.54 بانحراف معياري –/+13.710 وتراوحت الأعمار بين ال 17وال 61.

أما بالنسبة للجنس فقد كان 90% من المرضى إناثاً و 10% من المرضى ذكوراً. أما بالنسبة للشواهد فقد كانت النسبة 85% من الإناث و 15% من الذكور.

أظهرت النتائج أن NLR قيماً متزايدة ذات دلالة إحصائية لمرضى الذئبة الحمامية الجهازية مقارنة بمجموعة الشواهد (P= 0.00) . بينما أظهرت النتائج أن ال PLR قيمة متزايدة بشكل ملحوظ لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية مقارنة مع الشواهد .(P=0.00)

الجزء التمهيدي :

تعتبر الذئبة الحمامية الجهازية من أشيع الأمراض الالتهابية المناعية الذاتية الجهازية التي تصيب الأغشية الزليلية والعديد من الأعضاء والأنسجة الأخرى .

كما يعد تحليل تعداد الدم الكامل (CBC) من التحاليل الروتينية التي تطلب في مراجعات المرضى الذين لديهم ذئبة حمامية جهازية .

إن تقدير شدة المرض لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية تعتبر من الأمور المهمة التي توجه الطبيب لنوع العلاج عند البدء ومراقبة الاستجابة بعد بدء العلاج وتعديل الجرعات العلاجية ، وقد تطورت العديد من المقاييس المستخدمة لتقدير فعالية الذئبة الحمامية الجهازية ، حيث اعتمد بعضها على التحاليل المخبرية مثل المتممات وقياس ال Anti ds DNA .

وقد تزايد الاهتمام بنسب العدلات إلى اللمفاويات (NLR) ونسبة الصفيحات إلى اللمفاويات (PLR) حيث أظهرت العديد من الدراسات الحديثة وجود علاقة بين هاتين النسبتين وفعالية العديد من الأمراض الالتهابية والمناعية الذاتية بمافيها الذئبة الحمامية الجهازية ، وبناء على هذه العلاقة فقد اقترحت عدة دراسات إمكانية استخدام هاتين النسبتين كمشعرات للتنبؤ بفعالية الذئبة الحمامية الجهازية .

المشكلة البحثية :

يعد تحليل تعداد الدم الكامل (CBC) تحليلاً سريعاً ومنخفض التكلفة ، وقد أظهرت عدة دراسات عالمية دوراً واعداً لهاتين النسبتين (NLR) و (PLR) في تقييم فعالية الذئبة الحمامية الجهازية والتنبؤ بالحدثية الالتهابية ، وقد أوصت معظم الدراسات بإجراء دراسات تشمل الأعراق المختلفة وذلك بسبب اختلاف النتائج بين الأعراق المختلفة ، وبناءً على ما سبق فقد تم تصميم هذه الدراسة لتقييم وجود علاقة بين قيمتي هاتين النسبتين (NLR) و (PLR) وفعالية الذئبة الحمامية الجهازية عند عينة من المرضى السوريين ، مما يمكن في حال إثبات وجود هذا الترابط من استخدام هاتين النسبتين كوسيلة إضافية سهلة وسريعة للتنبؤ بفعالية المرض .

التساؤلات :

هل تختلف قيمة النسبتين (NLR) و (PLR) بين مرضى الذئبة الحمامية الجهازية والأشخاص الأصحاء ؟ وهل يوجد علاقة بين هاتين النسبتين (NLR) و (PLR) وفعالية الذئبة الحمامية الجهازية ؟ وماهو نوع هذه العلاقة إن وجدت ؟ وهل يمكن استخدام هاتين النسبتين (NLR) و (PLR) كمشعر مخبري للتنبؤ بفعالية المرض ؟

هدف البحث وأهميته :

يهدف هذا البحث إلى مقارنة هاتين النسبتين (NLR) و (PLR) بين مجموعة مرضى مشخص لهم ذئبة حمامية جهازية من المراجعين والمقبولين في مشفيي الأسد الجامعي والمواساة الجامعي في سورية ومجموعة شواهد أصحاء من مرافقي المرضى ، بالإضافة إلى دراسة وجود علاقة ارتباط بين قيمتي هاتين النسبتين(NLR) و (PLR) من جهة وفعالية الذئبة الحمامية الجهازية مقدرة باستخدام مشعر الفعالية (SLEDAI) من جهة أخرى وذلك عند عينة المرضى في كلا المشفيين .

وتكمن أهمية هذه الدراسة في كونها أول دراسة يتم إجراؤها في سورية حول هذا الموضوع ، وفي حال إثبات العلاقة بين هاتين النسبتين (NLR) و (PLR) وفعالية المرض فقد يكون من الممكن استخدام هاتين النسبتين (NLR) و (PLR) كمشعر متوفر وغير مكلف وسريع الإجراء للتنبؤ بفعالية المرض .

حدود البحث :

إن العينة المدروسة مأخوذة من مشفيين جامعيين في دمشق وهي لا تمثل بالضرورة كل المرضى في سورية. وقد تأثرت دراستنا بعدة نواح فقد درس مرضى الذئبة في سورية فقط، وهذا يستدعي إجراء المزيد من الدراسات العلمية لتشمل الأعراق المختلفة كافة حيث أظهرت الدراسات تأثيراً واضحاً لاختلاف العرق على قيمة النسبتين وذلك لنتمكن من الوصول إلى نتائج أكثر موثوقية وأكثر فائدة سريرية .إن قيمة الكريات البيض والصفيحات تتأثر بالعديد من الأدوية المستخدمة في علاج الذئبة ولم نتمكن من دراسة عدد كاف من المرضى الذين لم يتلقوا أي علاج معدل لسير المرض كالسيكلوفوسفاميد الذي أظهرت الدراسات الحديثة تأثيره المثبط لنقي العظم كما أننا لم ندرس تأثير مدة المرض على الكريات البيضاء والصفيحات كما أننا لم نفصل بين مرضى الذئبة الذين لديهم إصابة كلوية ومرضى الذئبة الذين ليس لديهم إصابة كلوية .

الدراسات السابقة :

أما في الدراسات السابقة : في دراسة صينية أجريت بعام 2016 عبارة عن دراسة راجعة شملت 154 مريضاً بالغاً و 151 صحيحاً و أجري لكل المرضى و حتى الأصحاء ال NLRو PLR و وجد أن هذه النسب ترتبط مع مرضى الذئبة و تحديداً C-RPو ESRو مشعر SLEDAI بقوة و خاصة لدى مرضى الذئبة الكلوية . (صفحة 58)

في دراسة صينية بعام 2016 شملت 116 مريض ذئبة غير متلق للعلاج و 136 شاهداً حيث وجد أن نسبة NLRو PLR ترتبط بقوة لدى مرضى الذئبة مقارنةً مع الأصحاء أكثر من الشاهد و تحديداً مع مشعر SLEDAI و كانت نسبة الارتباط أقوى لدى مرضى الذئبة الكلوية.(صفحة 58)

أجريت أيضاً دراسة تركية بعام 2017 و كانت عبارة عن دراسة راجعة للمرضى الذين شخصت إصابتهم بمرض الذئبة منذ عام 2000 إلى عام 2015 حيث شملت الدراسة 108 مريض ذئبة (8 مرضى ذكور،100 مريض من الإناث) متوسط العمر35 عاماً تراوحت أعمارهم من 16 سنة إلى 64 سنة و كان من بينهم 78 مريضاً لديه إصابة كلوية (8 مرضى ذكور، 70 مريضاً من الإناث)،و 30 مريضاً بدون إصابة كلوية كلهم من الإناث و أجري لكل المرضى تحاليل مخبرية من (ESR, C-RP, WBC(N,L,Plt حيث وجد أن نسبة الNLR ترتبط بقوة لدى مرضى الذئبة الكلوية و هناك ارتباط قوي بينها و بين الC-RP لدى مرضى الذئبة الكلوية.(صفحة 58)

في دراسة صينية أجريت بعام 2019 و كانت عبارة عن مراجعة لعدة دراسات شملت حوالي 14 دراسة حيث كان هناك تسع دراسات تضمنت نسبة العدلات إلى اللمفاويات مع مقارنتها بفعالية الذئبة و ست دراسات عن نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات و قورنت أيضاً مع فعالية الذئبة و وقورنت كلتاهما مع الناس الأصحاء حيث وجد أن كلتا النسبتين ترتبط ارتباطاً كبيراً لدى مرضى الذئبة منه لدى الناس الأصحاء ،و أن كليهما يرتبطان بشكل ايجابي مع مشعر SLEDAI .(صفحة 58)

في دراسة مصرية بعام 2018 أجريت على 60 مريض ذئبة كلوية و 60 مريض ذئبة بدون إصابة كلوية و 30 مريضاً شاهداً. وجد أن الNLR ترتفع أكثر لدى مرضى الذئبة الكلوية أكثر من الشاهد و ترتبط ال NLR و PLR بقوة مع ال ESR و C –RP و مشعر ال SLEDAI ولا ترتبط مع ال C4 .ووجد أن ال NLR ترتبط لدى مرضى الذئبة الكلوية مع ال يوريا والكرياتينين و وال Anti ds-DNA في حين أن ال PLR ترتبط مع ال Anti ds-DNA بقوة .(صفحة 59)

وهناك دراسة صينية أجريت بعام ال 2021 شملت 186مريض ذئبة شبابية Jsle حيث وجد أن نسبة ال NLR ترتبط بقوة مع التهاب المصليات و C4, C3مقارنة مع المرضى بدون التهاب المصليات أما نسبة ال PLR فارتبطت بقوة مع التظاهرات الجلدية والمفصلية والدموية مقارنة مع المرضى بدون تظاهرات جلدية ومفصلية ودموية وقد لوحظ أن نسبة ال PLRترتبط بقوة مع أضداد Smith (صفحة 59)

مناهج البحث وأدواته وطريقة العمل :

درس 80 مريض ذئبة حمامية جهازية من الذين يراجعون مشفيي المواساة الجامعي و الأسد الجامعي بدمشق مع مجموعة من الشواهد والأصحاء مؤلفة من 80 شخصاً ضمن نمط دراسة المراقبة الوصفية المقطعية العرضية (Cross sectional)/حالة شاهد ، حيث قورنت نسب (NLR) و (PLR) بين مجموعتي المرضى والشاهد، كما قورنت هذه النسب عند المرضى مع مشعر الفعالية (SLEDAI) وقسم المرضى إلى

ثلاث مجموعات حسب مشعر الفعالية السابق : هجوع مع فعالية خفيفة وفعالية متوسطة و فعالية شديدة.وقد حللت البيانات باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (SPSS) النسخة رقم (25) اعتبار المتغير ذا أهمية إحصائية 0.05

قسمت الدراسة إلى ذراعين:

1. الذراع الأول لتقييم قيمة (NLR) و (PLR) بين مرضى الذئبة و الأشخاص الطبيعيين
2. الذراع الثاني لتقييم قيمتي هاتين النسبتين بين المرضى الهاجعين و ذوي الفعالية المنخفضة و المتوسطة و الشديدة و لتحديد نوع العلاقة بينهما و بين مشعر الفعالية SLEDAI

أخذت الموافقة المستنيرة من جميع المشاركين بالبحث وعددهم (160) شخصاً.

وقد خضع جميع المشاركين في البحث لتقييم سريري ومخبري وقد دونت النتائج في استبيان سيعرض لاحقاً ضمن الملحقات في نهاية البحث .

التقييم السريري: شمل أخذ قصة سريرية مفصلة وتوثيق المعلومات التالية : العمر والجنس والعادات الحالية و ظروف تشخيص المرض والشكوى الحالية والأدوية المستخدمة والسوابق الجراحية . كما جرى فحص سريري دقيق لكافة الأجهزة .

التقييم المخبري: سحب دم وريدي لجميع المرضى و عددهم 80 مريضاً، و أجريت التحاليل المخبرية التالية: CBC , EDR , CRP , C3 , C4 , Anti ds DNA .و تم سحب تحليل CBC فقط للشواهد الأصحاء

إن نسبة العدلات الطبيعية هي 40 – 60 % و نسبة اللمفاويات الطبيعية 20 – 40% من إجمالي تعداد الكريات البيضاء و البالغ 4000–11000 و ذلك حسب مخبري مشفيي الأسد و المواساة الجامعيين

إن تعداد الصفيحات الطبيعي 150 – 400 ألفاً و ذلك حسب مخبري مشفيي الأسد و المواساة الجامعيين.

وبعد الانتهاء من الخطوات السابقة قسم المرضى إلى ثلاث مجموعات حسب مشعر ال (SLEDAI) كالتالي :

0–5نقاط: المرض خفيف الفعالية و هاجع

6–10نقاط: المرض متوسط الفعالية

أكثر من 10 نقاط: المرض شديد الفعالية.

مكونات البحث :

يتكون بحثنا من بابين :

الباب الأول : وهو القسم النظري الذي يتضمن المعلومات الأساسية لموضوع دراستنا والتعاريف الأساسية حتى يكون لدى القارئ الإلمام بكافة المصطلحات الواردة في الدراسة العملية ، ويتضمن عشرة فصول :

- الفصل الأول : ويتضمن مقدمة عن الذئبة الحمامية الجهازية والأسباب والآلية الإمراضية للذئبة الحمامية الجهازية بشكل مختصر بالإضافة إلى وبائيات الذئبة الحمامية الجهازية .
- الفصل الثاني : يتضمن التظاهرات السريرية للذئبة الحمامية الجهازية وطريقة التشخيص والطرق المستخدمة في تقييم الفعالية بالإضافة إلى العلاج .
- الفصل الثالث : يتضمن الحديث عن العدلات واللمفاوياتوالصفيحات ودورها في المرض والحديث عن النسب (NLR) و (PLR) وعلاقتهما مع الأمراض المناعية الذاتية بالإضافة إلى علاقتهما مع الذئبة الحمامية الجهازية ومراجعة مفصلة للدراسات السابقة حول الموضوع .

الباب الثاني : يتضمن الدراسة العملية بداية من طريقة جمع العينة وصولاً إلى النتائج ومناقشتها ويتضمن ستة فصول :

- الفصل الأول : يتضمن هدف البحث وطريقة إجرائه .
- الفصل الثاني : يتضمن نتائج البحث .
- الفصل الثالث : يتضمن مناقشة النتائج التي تم التوصل إليها ومقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية المشابهة بالإضافة إلى المحددات والمعوقات التي واجهت الدراسة وأخيراً الخاتمة والمقترحات .

الباب الأول : القسم النظري .

الفصل الأول:

مقدمة عن الذئبة الحمامية الجهازية :

الذئبة الحمامية الجهازية هي مرض مناعي ذاتي من أكثر الأمراض التي درست في الطب بشكل واسع .

وهي تعرف بوجود أضداد موجه ضد نوى الخلايا مع مظاهر سريرية واسعة،تصيب حوالي 150–15 لكل 100,000 شخص ، مع ارتفاع إصابة الإناث نسبة إلى الذكور بنسبة 9:1 ،وذروة حدوث بعمر بين ال –15 40 سنة . قد تحدث الذئبة الحمامية الجهازية بأي عمر من الطفولة الى سن الشيخوخة ولكن تعد من أكثر الأمراض التي تحدث لدى النساء في سن الإنجاب.[1]

تعد الآلية الإمراضية و الآلية المناعية للذئبة الحمامية الجهازية غير معروفة بشكل دقيق حتى الآن. حيث يعتقد بوجود عدة عوامل تشارك في الآلية الإمراضية منها جينية وغير جينية وهرمونية وبيئية تؤدي إلى فقدان التحمل المناعي الذاتي.

تؤثر الذئبة الحمامية الجهازية على أغلب أجهزة الجسم من الجلد والمفاصل والكلية و الجهاز العصبي وغيرها.وتختلف بالشدة حيث تتراوح شدتها من خفيف إلى مرض قاتل مميت .

هناك العديد من الأضداد التي توجد لدى مرضى الذئبة وغالباً ما ترتبط مع مظاهر سريرية .توجد ال ANA لدى 98% من مرضى الذئبة ولكنها غير نوعية على عكس ال anti ds DNA و anti Smith حيث تكون ذات نوعية عالية .[2]

يعد فشل الأعضاء الذي يحدث في سياق فعالية المرض هو المشعر الإنذاري في تحديد البقيا .

لوحظ في السنوات الأخيرة الماضية تراجع بنسب حدوث الوفيات لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية وذلك يعود إلى تطور العلاج و المعالجة الباكرة ولكن على الرغم من التحسن في الإنذار إلا أن وجود التخرب على مستوى الكبيب الكلوية وأمراض القلب والأوعية تبقى مرتفعة .

هناك نسبة من المرضى لا يستجيبون على العلاج وخاصة هؤلاء المصابين بالذئبة الكلوية حيث أن حوالي –10 15% منهم يطورون درجات نهائية من القصور الكلوي وبالتالي يصلون إلى التحال.[3]

تعد الذئبة الحمامية الجهازية من الأمراض التي تشكل تحدياً لدى الأطباء بخصوص الحمل والوقاية من حدوث الذأب الولادي لدى حديثي الولادة .

وبائيات الذئبة الحمامية الجهازية :

تصيب الذئبة النساء في سن الإنجاب بعمر ال 15 سنة إلى ال 40 سنة ،ومع ذلك قديحدث المرض في أي عمر وقد لوحظ أنها تحدث بنسبة 10% بين أفراد العائلة الواحدة .وتكون نسبة الإناث إلى الذكور 9:1عند البالغين أما الأطفال فتكون الغلبة للذكور .[4]

يتراوح معدل الإصابة بالمرض عالميا تقريباً من 15 إلى 150 لكل 100.000 شخص سنوياً ويبلغ ذروته في الإناث اللواتي تتراوح أعمارهن بين ال 39–30 عاما وفي الذكور الذين تتراوح أعمارهم بين ال 59–50 عاماً.

معدل حدوث المرض في أمريكا الشمالية 5%–2.2وفي أوروبا 3.1%–0.9 فيما يكون معدل الإصابة في المملكة المتحدة أعلى بمقدار الضعف عند السود وذوي الأصول الإسبانية .[4]

الأسباب والآلية الإمراضية للذئبة الحمامية الجهازية :

تعد الآلية الإمراضية للذئبة غير مفهومة بدقة ،ولكن ساعدت العديد من الدراسات التي أجريت على فهم إمراضيات الذئبة وبشكل خاص الدراسات الجينية وغير الجينية والتي تسهم بشكل جزئي في حدوث المرض ،كما أن الدراسات على المستويات الجزيئية والخلوية وضحت المزيد من الآليات التي تنظم خلايا مختلفة تابعة للمناعة المتأصلة وأخرى لمفاوية تابعة للمناعة المكتسبة الأمر الذي سمح بتحديد أهداف أكثر دقة للعلاجات الحديثة المعدلة لسير المرض.

يسهم في حدوث الذئبة عدة عوامل بيئية وجينية و غير جينية وتركز الاهتمام خلال السنوات الأخيرة على الجينات متعددة الأشكال التي تترافق مع الاستعداد للمرض ، كما تزايد الاهتمام بالعوامل البيئية و الهرمونية والأدوية كعناصر لها دور مهم في إمراضية الذئبة الحمامية الجهازية .

1 – النواحي الجينية :

يعد مرض الذئبة الحمامية الجهازية مرضاً متعدد الجينات وقد اتضح ذلك من خلال التوافق العالي للمرض بين أزواج التوائم أحادية البيضة (57%–14) مقارنة بالتوائم ثنائية البيضة (5%–3). وقد أظهرت دراسات أجريت ضمن العائلات أن أقارب مرضى الذئبة الحمامية الجهازية معرضون لخطر الإصابة بالمرض بنسبة 10%.

غالبية حالات الذئبة تتضمن نمطاً معقداً من الوراثة حيث تجتمع العديد من الجينات التي تمنح حجماً منخفضاً إلى متوسط للمخاطر لتحديد خطر المرض الفعلي لفرد معين . تسهم البروتينات المشفرة بهذه الجينات المرتبطة بمرض الذئبة في التسبب به من خلال العديد من الآليات .

قد تسبب الطفرات أحادية الجين النادرة ظهور مرض الذئبة أو أنماط ظاهرية شبيهة بالذئبة وهذه الطفرات تمثل جزءاً صغيراً من حالات الذئبة الجهازية .

حددت الارتباطات مع ال HLA من بين أقوى عوامل الخطر الوراثية وقد تأكد هذا الارتباط بشكل ثابت ومع ذلك فإن العلاقة بين ال HLA و الذئبة ماتزال معقدة . وأيضاً ،فإن الجينات الأخرى الموجودة داخل منطقة ال HLA مثل الجينات المرتبطة ب TNF وبروتينات النظام التكميلي ، ترتبط أيضا ارتباطا وثيقاً بالذئبة الجهازية .

أما بالنسبة للمتممة فإنها تؤدي دوراً أساسيا في الإمراضية في الذئبة . لأن عوز المتممة (C1q, C1r, C1s, C4A, C4B, and C2) يزيد من قابلية الإصابة بالذئبة .يعد نقص ال C2 هو الأكثر شيوعاً .وقد لوحظ نقص ال C2 في 1% من الأفراد القوقازيين ،و(2.5–5.8%) لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية .

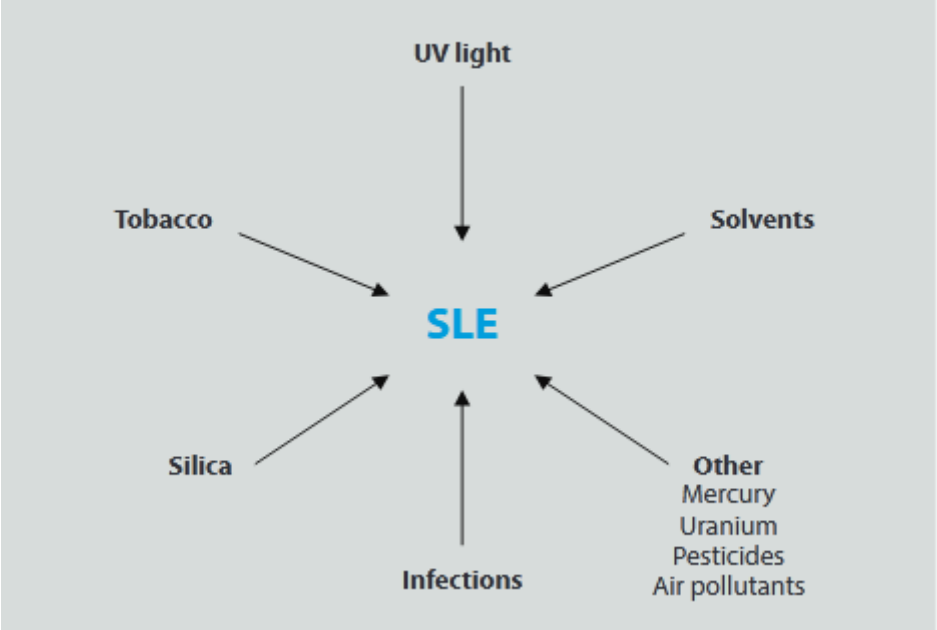
تعد جينات ال C4 أكثر تعقيداً حيث تشطر الى (C4A , C4B) وهذان يتميزان بتباينات قوية بين الأفراد من حيث عدد النسخ وحجم الجين .فقد لوحظ أن خطر الإصابة بالذئبة يزداد بين الأشخاص الذين لديهم نسختان فقط من إجمالي نسخ ال C4 وتنخفض الخطورة لدى الأشخاص الذين لديهم أكثر من خمس نسخ . لقد وجد نقص في ال C4 في 30 حالة لدى مرضى الذئبة بالإضافة إلى 75 حالة من عوز C1q. أخيراً يؤدي العجز في مكونات سبل المتممة إلى زيادة خطر الإصابة بالذئبة الحمامية الجهازية .

يعد النمط الأول من الإنترفيرون INF المنظم الرئيسي للجهاز المناعي حيث يعزز وينشط الخلايا التائية المساعدة ويسهم في إنتاج IFNγ من الخلايا القاتلة الطبيعية وزيادة إنتاجBLyS من الوحيدات . تسهم الطفرات التي تحدث في مسار الإنترفيرون مثل TLR–7, TLR–9 أو العوامل التنظيمية للإنترفيرون (IRFs; IRF–5, IRF–7 and IRF–8 وعوامل النسخ في TLRS تسهم بشكل كبير في زيادة خطر الإصابة بالذئبة الحمامية الجهازية . تؤدي الطفرات المختلفة TREX1 وهو نوكلياز خارجي للحمض النووي إلى مستويات عالية من ال IFN–α .

لقد وجد أن طفرات ال TREXI في 0.5–2% من حالات الذئبة وهي الشكل الأكثر شيوعاً وبالمثل فإن الأفراد الذين يحملون متغيرات نادرة من RNASEH2 وهو نوكلياز داخلي مسؤول عن إزالة الريبونوكليوتيدات ، لديهم مخاطر متزايدة لحدوث الذئبة الحمامية الجهازية . وأخيراً الطفرات الموصوفة مؤخراً والتي تشفر بروتين كيناز دلتا لها علاقة بحدوث الذئبة .[5]

2 – العوامل البيئية :

يعتقد أن العوامل البيئية تسهم في تحريض حدوث الذئبة لدى الأشخاص الذين لديهم استعداد وراثي .من هذه العوامل البيئية الأشعة فوق البنفسجية والتبغ و السيليكيا والمذيبات والإنتانات كلها تسهم في حدوث الذئبة ،ولكن لم يحدد أي من هذه كأسباب مباشرة للمرض



1.2 – الأشعة فوق البنفسجية :

إن التعرض للأشعة فوق البنفسجية لدى مرض الذئبة الحمامية الجهازية (SLE) معروف جيداً.حيث تشير التقارير إلى أن نشاط المرض يزداد خلال فصلي الربيع والصيف .ومع ذلك فإن العلاقة بين التعرض للأشعة فوق البنفسجية و حدوث الذئبة لا تزال مثيرة للجدل .هناك دراسات عن زيادة خطر الإصابة بالذئبة الحمامية الجهازية مع العمل في الهواء الطلق لأكثر من 20 ساعة بالأسبوع لمدة شهرين على الأقل في السنة التي تسبق وضع تشخيص الذئبة .وعلى العكس تماماً وجدت دراسة أخرى عدم وجود ارتباط مهم بين خطر الإصابة بالذئبة والتعرض للشمس لأكثر من 24 شهراً .[6]

2.2–التدخين :

لوحظ وجود علاقة قوية بين التدخين وزيادة خطر حدوث الذئبة الحمامية الجهازية و حتى زيادة في شدة المرض وزيادة تواتر إيجابية أضداد ds–DNA، بالإضافة لانخفاض الاستجابة لأدوية مضادات الملاريا .في حين لم يعثر على علاقة بين التعرض السلبي لدخان السجائر وزيادة خطر حدوث المرض عند البالغين . بالمقابل ،وجدت عدة تقارير أن استهلاك الكحول المنخفض والمتوسط له تأثير وقائي على خطر الإصابة بالذئبة [6]

3.2 –السيليكا :

إن التعرض للسيليكا هو أحد المخاطر المهنية المنتشرة ولاسيما لدى عمال البناء والتعدين والسيراميك والحجر والبلاط .وقد ارتبطت خطورة هذا التعرض المهني بزيادة مدة التعرض مع زيادة خطر الإصابة بالذئبة .[6]

4.2 – المذيبات :

تستخدم المذيبات على نطاق واسع في كل من البيئات السكنية والصناعية كمنظفات وفي الدهانات والعطور وقد وجدت علاقة قوية بين استخدام الدهانات والأصباغ وحتى طلاء الأظافر وحدوث الذئبة .ومع ذلك ،فقد أجريت دراستان لتقيم هذه العلاقة ولم تجد هناك ارتباط مهم .[6]

5.2 –الإنتانات الفيروسية :

تؤدي الإنتانات الفيروسية دوراً كمحرضات بيئية للذئبة ،وربما يكون ذلك من خلال التشابه الجزيئي أو لأن الاستجابات المناعية الفطرية التي يثيرها الحمض الريبي النووي الفيروسي قد تشترك مع السبل التي تسبب المرض .تشمل الفيروسات التي اقتراح ارتباطها بالالية الإمراضية للذئبة : فيروس إبشتاين بار (EBV) ،والفيروس المضخم للخلايا (CMV)

والبارو فايروس B19 ،وفيروس الهربس البشري (HHV 6,7,8) .وجدت العديد من الدراسات إيجابية مصلية للفيروسات السابقة في دم مرضى الذئبة ولكن ذلك ليس كافياً لاستنتاج السببية بين العدوى الفيروسية وخطر الإصابة بالذئبة .[6]

6.2 – عوامل بيئية أخرى :

هناك العديد من العوامل البيئية الأخرى التي ارتبطت مع زيادة خطر حدوث الذئبة الحمامية الجهازية ،بما في ذلك اليورانيوم ،وملوثات الهواء .

3 – العوامل الهرمونية :

هناك دليل غير مباشر لدور الهرمونات الجنسية الأنثوية في الذئبة الحمامية الجهازية ،مع زيادة خطر حدوث الهجمات خلال فترة الحمل (≈25–30%) وتناقصت الإصابة بالمرض بعد سن الإياس . في دراسة سويدية تربط بين انتشار الذئبة والجنس فقد وجد ان انتشارها لدى الإناث من 79 إلى 144 لكل 100 ألف ،مقابل 12 إلى 25 لكل 100 ألف عند الرجال .كما أن نسبة الإناث إلى الذكور أقل لدى الأطفال منها لدى البالغين خاصة قبل سن البلوغ .

يمكن للهرمونات الجنسية مثل الإستراديول ب–17،والتستوستيرون ،والبروجسترون ،والبرولاكتين، وديهيدروإيبياندروستيرون (DHEA) أن تعدل من حدوث وشدته مرض الذئبة .

لقد أظهرت تحاليل الهرمونات،أن وجود مستويات عالية من الإستراديول لدى مرضى الذئبة الجهازية لدى البالغين مقارنة بعموم الناس الأصحاء .في استبيان أجري على 23,800 امرأة ،حدث لديها الحيض في سن مبكرة ،وهناك من كانت تستخدم موانع الحمل الفموية الحاوية على الإستراديول ،وهناك من عُولجت بالهرمونات البديلة بعد انقطاع الطمث ،هؤلاء كان لديهن زيادة بخطر الإصابة بالذئبة الجهازية .على العكس من ذلك ،كان هناك دراسة معشاة بينت أن موانع الحمل الفموية المحتوية على الأستروجين لم تزد من خطر حدوث الهجمات لدى مريضات الذئبة الحمامية الجهازية .

Hormone	Women	Men
DHEA/DHEAS ↓	↓	Probably ↓
Progesterone ↓	↓	Unknown
Testosterone ↓	↓	Normal
Estradiol (stimulates) ↓	↓	Normal
Prolactin	↑	↑

Table 1.5 Sex hormone changes in systemic lupus erythematosus patients. *Compared with

جدول (1)

بعض الدراسات تدعم فكرة أن وجود أكثر من جين X يزيدمن خطر حدوث الذئبة ،لإن تثلث الصبغي 47XXX و متلازمة كلاينفلتر (XXY,47) ترتبط بزيادة خطر حدوث الذئبة الحمامية الجهازية .وعلى العكس من ذلك ،فإن الارتباط بين متلازمة تورنر (XO,45) مع الذئبة غير شائع [7]

7– الذئبة المحرضة بالأدوية(DIL) :

تحدث نتيجة التعرض للعقاقير و تكون مؤقتة و تختفي بعد التوقف عن تناول الدواء مع سيطرة الإصابة على الذكور، و أغلب المرضى يكونون في العقد الخامس من العمر أو أكبر. إن انتشار الذئبة الدوائية حتى الآن غير معروف و ذلك بسبب عدم وجود معايير تشخيصية و إنما يعتمد التشخيص على القصة الدوائية المأخوذة من المريض بدقة و الربط مع النتائج السريرية. معظم حالات الذئبة الدوائية تكون خفيفة الشدة و هناك حالات شديدة لكن عددها قليل.تصيب الذئبة الدوائية المفاصل ب 90 % من الحالات و تسبب ألماً عضلياً و حمى و فقدان وزن و طفحاً جلدياً أو التهاب أوعية جلدية و انصباب جنب و التهاب تامور و نادراً ما تصيب الكلية و الجملة العصبية المركزية. تراجعت الذئبة الدوائية بقوة خلال العقود الثلاثة الماضية لأن العديد من الأدوية التي كانت مسؤولة عن إحداث المرض أصبحت نادراً ما تستخدم في الوقت الحاضر.

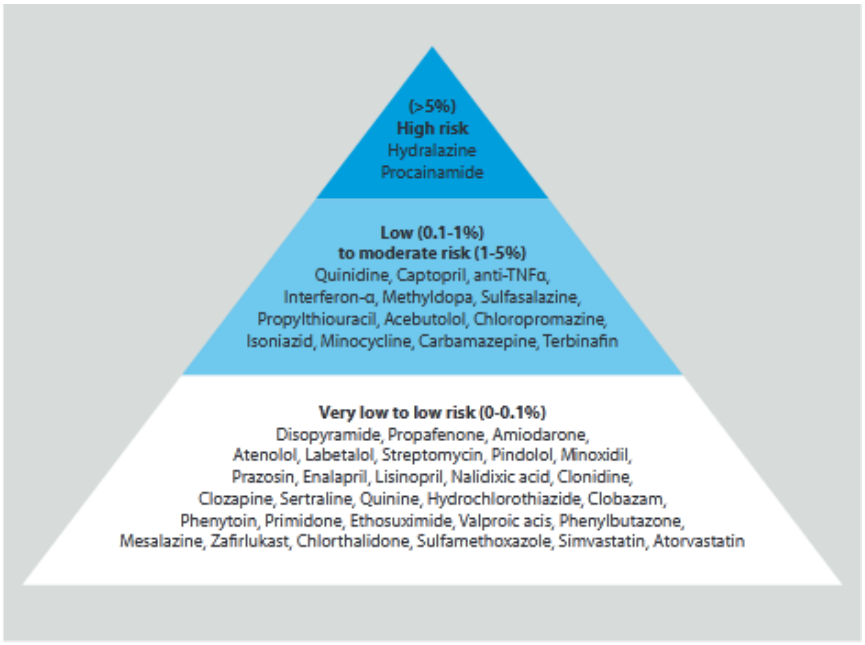


Figure 1.6 Risk levels for drugs at risk of causing drug-induced lupus.

أشهر الأدوية التي تسبب الذئبة الدوائية Procainamid حيث تحدث الذئبة الدوائية بنسبة 20 % لمدة عام واحد من العلاج، في حين أن دواء الهيدرالازين يسبب حدوثها بنسبة 5–8% و أيضاً يسبب الكينيدين حدوثها بنسبة 1–5% عند المرضى المعالجين بهذا الدواء. أيضاً هناك أدوية أقل سمية مثال كلوربرومازين و د بينسيلامين كانت مسؤولة أيضاً عن إحداث المرض بنسبة 0.1–1% و أيضاً أدوية مضادة TNF تحدث بنسبة 0.2–0.4% و معظم المرضى الذين يعانون من ذئبة دوائية ناجمة عن مضادات TNF يعانون من مظاهر جلدية فقط.وهناك أدوية أخرى تسبب الذئبة الدوائية بنسبة قليلة جداً مثل methyldopa, sulfasalazine, captopril, propylthiouracil, terbinafine, and ،carbamazepine, acebutolol, isoniazid minocycline.[8]

ترتبط الذئبة الدوائية مع الذئبة الجهازية بوجود أضداد ال ANA لدى كل المرضى ،في حين Anti-histone IgG antibodies لوحظت بحوالي % 95-40 لدى المرضى المعرضين لذئبة دوائية

الآلية المناعية للذئبة الحمامية الجهازية :

تطلق المستضدات الذاتية النووية الرئيسية التي يتعرف عليها الحهاز المناعي في مرض الذئبة وهذا يؤدي إلى تغيرات في مسارات موت الخلايا ، بما في ذلك الموت الخلوي المبرمج ، بالإضافة إلى إطلاق العدلات لمصائد خارج الخلية (NETosis) حيث تتراكم بسبب ضعف إزالة المواد المشتقة من الخلايا الميتة .تقوم هذه المستضدات الذاتية من خلال الأنماط الفردية لمستضد كريات الدم البيضاء البشرية (HLA) بواسطة الخلايا المتغصنة إلى الخلايا البائية ذاتية التفعيل في مراكز الأعضاء اللمفاوية وتنشيط التمايز النسيلي لل CD4+للخلايا ال T. [9]

تطلق خلايا ال T Helper المنشطة الإنترفيرون غاما ،أما الخلايا التغصنية الناضجة تتطلق السيتوكينات المحرضة للالتهاب مثل الإنترلوكين 1 (IL-1) وعامل النخر الورمي (TNF) وتنشط الخلايا البائية .

تعزز هذه الخلايا البائية بواسطة محفز الخلايا البائية (BLYS) الذي تنتجه العدلات والوحيدات ،وكذلك عن طريق ال IL-17 المنتج للخلايا التائية وتتمايز تلك إلى خلايا بلازمية منتجة للأضداد الذاتية .

تفشل الخلايا التائية السامة CD8+ والخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا التائية التنظيمية في تنظيم هذه العمليات بكفاءة وتسهم في التسبب في المرض . مع كل هذا الخلل في الحهاز المناعي ،تتحول الاستجابة المناعية في النهاية عن طريق فرط الطفرة الجسدية ونضج الألفة ،من الغلوبيولين المناعي M إلى الأجسام المضادة ال IgG.[9]

إحدى الخطوات الرئيسية في التسبب في مرض ال SLE هي أن المجمعات المناعية التي تحتوي على مستضدات ذاتية نووية تترسب أو تتشكل في مكانها في الأنسجة وتنشط المتتممة وتسبب تلفاً في الأنسجة .

تؤدي المجمعات المناعية التي تحتوي على مستضدات النووية دوراً مهما من خلال المساهمة مباشرة في تنشيط الخلايا المناعية الفطرية متل الخلايا المتغصنة البلازمية .داخل الخلايا ،تقوم المستضدات النووية ،ربما بالاقتران بتنشيط المستقبلات الشبيهة بالرصد (TLRS) وخاصة TLR-9, TLR-7 القادرة على التعرف على المواد النووية .تخضع الخلايا البلازمية المتغصنة لتعبير متزايد عن نسخ الإنترفيرون RNA وتحرر النوع 1 IFNS الذي يعد محفزات رئيسة لجهاز المناعة من خلال تضخيم الاستجابات المناعية.[8]

الفصل الثاني :

التظاهرات السريرية للذئبة الحمامية الجهازية :

غالبا مايشار إلى مرض الذئبة على بأن تعد "مرض ذو ألف وجه " نظراً لطبيعته المتعددة الأشكال والتي يمكن أن تؤثر على أي عضو اونسيج في الجسم ، وتتراوح الأعراض من خفيفة إلى مهددة للحياة .

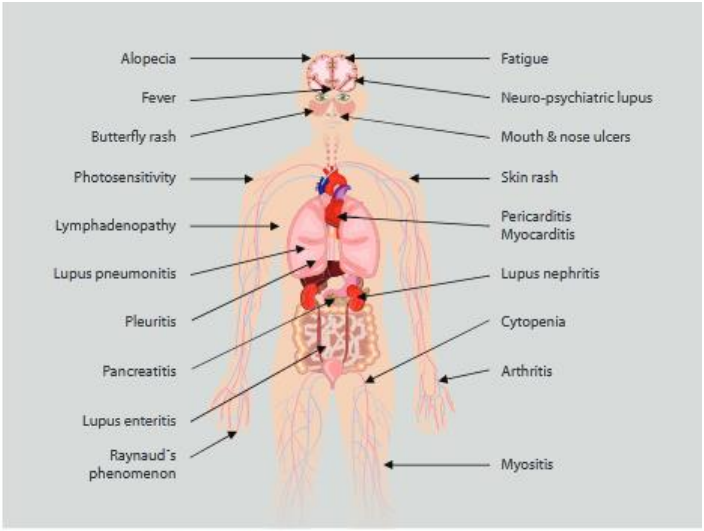


Figure 3.1 Anatomical depiction of disease manifestations of systemic lupus erythematosus.

1 – الأعراض العامة :

حوالي 50% من مرضى ال SLE لديهم أعراض عامة خلال مدة المرض وتتضمن هذه الأعراض :تعباً ووهناً عاماً ،و حرارة ،ونقص وزن ،يعد التعب الشكاية الأكثر شيوعا لدى مرضى الذئبة ،وذلك يعود إلى عوامل متعددة منها: فعالية المرض بحد ذاته ،واختلاطات المرض (مثل فقر الدم)، وقصور الأعضاء الذي يحدث في سياق فعالية المرض (قصور كلوي) ،بالإضافة إالى التأثيرات الجانبية للأدوية المعالجة (مثل الستيروئيدات)،والألم المزمن ،وألم الليفي العضلي (Fibromyalgia) ،والاكتئاب .وقد استخدم أكثر من 15 مقياساً لقياس التعب لدى مرضى SLE ،من بينها مقياس شدة التعب (FSS The Fatigue Severity Scale) وأيضاُ(FACIT The Functional Assessment Chronic Illness Therapy).

أما الحرارة فتعد شائعة لدى مرضى الذئبة وخاصة في الهجمات والاختلاطات مثل متلازمة تفعيل البالعات .إن التشاخيص التفريقية لمسببات الحرارة لدى مرضى الذئبة مهم جدا وذلك من أجل العلاج الصحيح لإن أهم سببين للحرارة لدى مرضى الذئبة هما فعالية المرض والإنتان .الحرارة الناجمة عن مرض الذئبة تكون غير مصحوبة بعرواءات وهذا مهم لتمييزها عن الإنتان الذي يحدث لدى مرضى الذئبة أما مخبرياً فقد لوحظ انخفاض في المتممة C3 مع ارتفاع بمشعر فعالية المرض (SLEDAI) . في حالات نادرة قد تكون نتيجة خباثة .بأخذ قصة سريرية دقيقة ، وأرقام ال CRP بروتين الطور الارتكاسي أو البروكالسيتونين كلها تساعد في التفريق بين أسباب الحرارة لدى مرضى الذئبة [10]

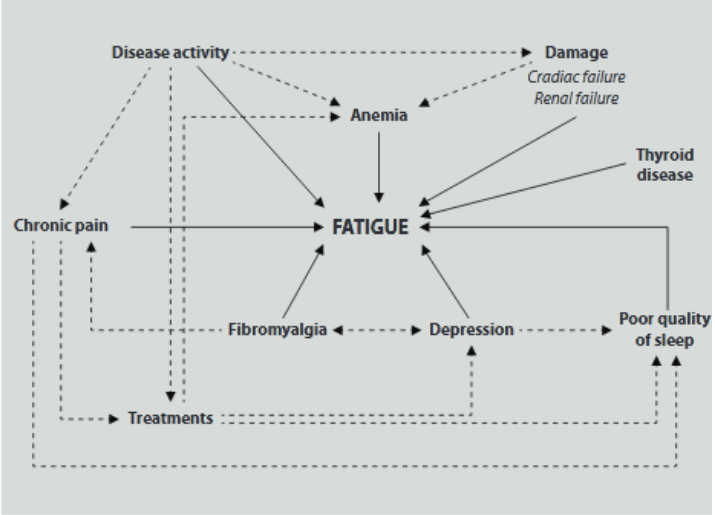


Figure 3.2 Causes of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus.

2 – أعراض هيكلية :

تعد الشكايات الهيكلية من أكثر الشكايات تواتراً لدى مرضى الذئبة .ويحدث التهاب المفاصل و الآلام المفصلية بنسبة 65% وقت التشخيص و 85% في الهجمات .تصاب أغلب المفاصل وتكون الإصابة عديدة ومتناظرة وغالباً ماتصيب الرسغ والمفاصل بين السلاميات القريبة (PIPs) والمفاصل السنعية السلامية (MCPs) والركبة .

قدتكون الإصابة المفصلية هاجرة أو مستمرة . بعض المرضى قد يعانون من آلام مفصلية شديدة وهذا يؤثر على نوعية الحياة بدون وجود زليل ولكن أغلب المرضى ال SLE الذين يعانون من الألم المفصلي في اليدين تحديداً يظهرون لنا علامات التهاب غشاء زليل أو التهاب غمد الوتر على الأمواج فوق الصوتية وهذا يدل على مرض تحت سريري .

عادة لا يسبب التهاب المفاصل في الذئبة تآكلات ولكن في حالات قليلة وجد بالتصوير بالأمواج الفوق صوتية والرنين المغناطيسي وجود تواتر عالٍ من التآكلات وفي هذه الحالات عثر على إيجابية العامل الرثياني RF

بنسبة % 10– 20 وإيجابية الأجسام المضادة الببتيدية المضادة للسيترولين ال Anti ccp بنسبة % 5–10 من مرضى الذئبة الحمامية الجهازية وسميت هذه الحالات التي تتداخل مع الداء الروماتوئيدي ب rhupus .

اعتلال مفصل جاكوب : هو اعتلال مفصلي مشوه غير مخرب يتميز بالانحراف الزندي للأصابع من الثاني إلى الخامس مع خلع جزئي على مستوى ال MCP ويحدث مع فعالية مرض مستمرة .[11]

تعد ال SLE السبب الرئيسي لحدوث النخرة الجافة في رأس عظم الفخذ ويمكن أن يكون أحادي الجانب أو ثنائي الجانب ويحدث بسبب استخدام جرعات عالية من الستيروئيدات (20 ملغ من البريدنيزون وأعلى في اليوم أو ما يعادلها) .[12]

أما الألم العضلي يعد شائعاً في ال SLE وقد يكون مصحوباً بضعف عضلي داني . يحدث التهاب العضلات في سياق الذئبة بنسبة (% 5–10) لدى البالغين وتكون النسبة أكبر لدى الأطفال ويجب التفريق بين مرضى التهاب العضلات التي تحدث في سياق المرض و التي تحدث بسبب الأدوية (الستاتين ،و الستيروئيدات ، و مضادات الملاريا) بالإضافة إلى الأسباب الأخرى من اعتلال الغدد الصم وخاصة الدرق و الوهن العضلي الوخيم .

الأجسام المضادة للبروتينوكليوبروتين (RNP)هي الأكثر انتشاراً لدى مرضى الذئبة المصابين بالتهاب عضلات من غير المصابين .أما مستويات الكرياتين كيناز (CK) فتكون متشابهة بين مرضى التهاب العضلات في سياق ال SLE والأشكال الأخرى من التهاب العضلات .في حين يكون ال CK طبيعيا بشكل عام في مرضى التهاب العضلات الناجم عن الستيروئيدات .قد يساعد التصوير بالرنين المغناطيسي للعضلات وخزعة العضلات على التمييز بين الأسباب المختلفة لالتهاب العضلات لدى مرضى الذئبة حيث نجد على خزعة التهاب العضلات في سياق الذئبة ارتشاحاً للخلايا اللمفاوية وخلايا البلازمية في محيط الأوعية الدموية والخلال أما في حال اعتلال العضلات الناجم عن الستيروئيدات فإننا نجد على الخزعة ضموراً من النوع الثاني من الألياف العضلية بدون رشاحة التهابية .[13]

3 – التظاهرات الجلدية :

تشمل الذئبة الجلدية مجموعة واسعة من المظاهر الجلدية وتصنف إلى مظاهر جلدية نوعية وغير نوعية .تنقسم التظاهرات الجلدية النوعية إلى تظاهرات حادة (ACLE) وتحت حادة (SCLE) ومزمنة (CCLE) ويعتمد تشخيصها على الجانب السريري والتشريح المرضي للذئبة حيث تظهر أغلب الآفات الجلدية ترسب الغلوبيولينات المناعية (عادة ال IgG) وترسب المتممة (عادة ال C3) .

A . التظاهرات الجلدية النوعية :[14]

1.3 – الذئبة الحمامية الجلدية الحادة (ACLE) :

تحدث في الذئبة الحمامية الجهازية بنسبة % 90–95 من الحالات . ويعرف الشكل النموذجي لها باسم Malar Rash والذي يشبه الفراشة وهو عبارة عن لطاخات أو حطاطات حمامية صغيرة تشمل جذر الأنف والوجنتين وتعف عن الطيات الأنفية قد يترافق مع قشور دقيقة وغير حاك عادة .

هناك شكل معمم من الذئبة الجلدية الحادة حيث يحدث على المناطق المعرضة لأشعة الشمس من جبهة ومنطقة العنق و الأطراف العلوية والجذع وظهر اليدين (تحديداً على المناطق بين السلاميات) وهناك آفات أخرى من تقرحات سطحية في الغشاء المخاطي للفم أو الأنف مع تساقط أشعار أو الشعر الخفيف المتكسر وأيضاً القلاعات الفموية وتشفى دون تندب.

2.3 –الذئبة الحمامية الجلدية تحت الحادة (SCLE):[14]

تظهر في البداية مع لطاخات حمامية أو حطاطات تتطور إلى شكل حطاطي متقشر (الشكل الصدافي) أو شكل حلقي (متعدد الحلقات) وتحدث في % 50 من حالات الذئبة الجلدية تحت الحادة وعادة ما يكون لدى مرضى ال SCLE إيجابية أضداد ال Ro/SSA .تتوزع ال SCLE على المناطق المعرضة لأشعة الشمس مثل أعلى الصدر والظهر والكتفين والذراعين وتكون أقل شيوعاً على الوجه وتشفى بدون تندوب أو ضمور ولكن قد يحدث نقص تصبغ مكان الإصابة.

3.3 – الذئبة الجلدية المزمنة (CCLE) :

تتضمن الذأب القريصي ، والذئبة الورمية ، والذئبة الشرثية ،و الذئبة العميقة وقد تسمى أيضاً بالتهاب السبلة الشحمية الذئبي .الذأب القريصي (DLE) هو النمط الأكثر شيوعاً من بين أنماط ال CCLE وتحدث في 20% من حالات ال SLE وهي عبارة عن آفات مسطحة وقد ترتفع قليلاً من لطاخات حمامية أو حطاطات ذات سطح متقشر تتطور إلى لويحات قرصية أكبر متكدسة مع انسداد جرابي متقشر ،هناك نوع نادر لل DLE وهو الضخامي (الثؤلولي) .يلاحظ بشكل شائع ال DLE على الخدين والأنف والأذنين وفروة الرأس والجزء الأمامي من الرقبة وظهر اليدين وتترك الآفات تصبغاً مع ندبة مكانها وقد تؤدي آفات فروة الرأس إلى تندب وتسبب حاصات .

الذئبة الشرثية CHAILBLAIN هي نمط نادر من أنماط ال CCLE تحدث بنسبة 10% من حالات الذئبة وتتميز بوجود لويحات أرجوانية مؤلمة على أصابع اليدين والقدمين والأذنين والأنف تشبه عضة الصقيع ولكنها تحدث حتى خارج اوقات الشتاء .

الذئبة العميقة Lupus Profundus أو ما يسمى التهاب السبلة الشحمية الذئبي عبارة عن عقيدات أو لويحات التهاب السبلة الشحمية تحدث على الكتفين والفخذين والجذع والأرداف وتشفى تاركة ندبات ضمورية عميقة وتشخص عن طريق إجراء خزعة للآفات لانها تتشابه مع سرطان الغدد اللمفاوية تحت الجلد .

الذئبة الحمامية الورمية Lupus erythematosus tumidus (LET) آفات حمامية متضخمة تحدث في المناطق المعرضة للشمس تصيب الأدمة وتعف عن البشرة تحدث في الغالب على الوجه وأعلى الظهر والرقبة واالذراعين والكتفين وتشخص بالخزعة الجلدية للآفات حيث يظهر الارتشاح اللمفاوي حول الأوعية وفي الخلال وعدم وجود هذا الارتشاح في البشرة .

B . التظاهرات الجلدية الغير نوعية :

1 – الآفات الفقاعية :

الذئبة الفقاعية (BSLE) نادرة وغالباً ماتسببها الأجسام المضادة الذاتية ، وتحدث بشكل رئيسي ضد النوع السابع من الكولاكين ،وتشمل الأنماط السريرية المرضية : انحلال البشرة النخري السمي والفقاعات الحويصلية والبثور مع التهاب الجلد بسبب العدلات .

4 –الذئبة الكلوية [15]

تعتبر الذئبة الكلوية واحدة من أشهر الإصابات المهددة للحياة لدى مرضى الذئبة ،تحدث في 30%– 70 من حالات الذئبة وذلك خلال ال 5 سنوات التالية لوضع التشخيص .

Anti–dsDNA لوحظ أنها تساهم في إمراضية الذئبة الكلوية من خلال تشكيل معقدات مناعية وتفعيل المتممة وحث الفعالية الالتهابية وتشكيل الألياف . في حوالي 10%– 15 من الحالات يصل مرضى الذئبة إلى الدرجات النهائية من القصور الكلوي .

لوحظ أن 80% من مرض القصور الكلوي الذين يصلون إلى الدرجات النهائية من القصور الكلوي فإن السبب الرئيسي يكون الذئبة الحمامية الجهازية وبسبب هذا الانتشار الواسع للإصابة الكلوية في سياق الذئبة فقد أصبح من الضروري تحاليل من وظائف الكلية والبيلة البروتينية في بول 24 ساعة وذلك للكشف عن الإصابة الكلوية .

عوامل الخطورة لإصابة الكلية في سياق الذئبة تتضمن : الجنس المذكر ، والعمر الصغير (< 33 سنة) ،والعرق غير القوقازي .إن وجود بيلة بروتينية (> 0.5 g / day) و رسابة بولية فعالة (كريات دم حمراء ، وأسطوانات ، وكريات بيض) مع أو بدون ارتفاع في كرياتينين المصل كل ذلك يوجه بقوة نحو إصابة كلوية لدى مرضى الذئبة .

تشخص الإصابة الكلوية عن طريق خزعة كلية التي تكون غنية بالمعقدات المناعية في الكبيبات الكلوية وهناك عدة أنماط نسيجية تشاهد على الخزعة وهي 6 أنماط

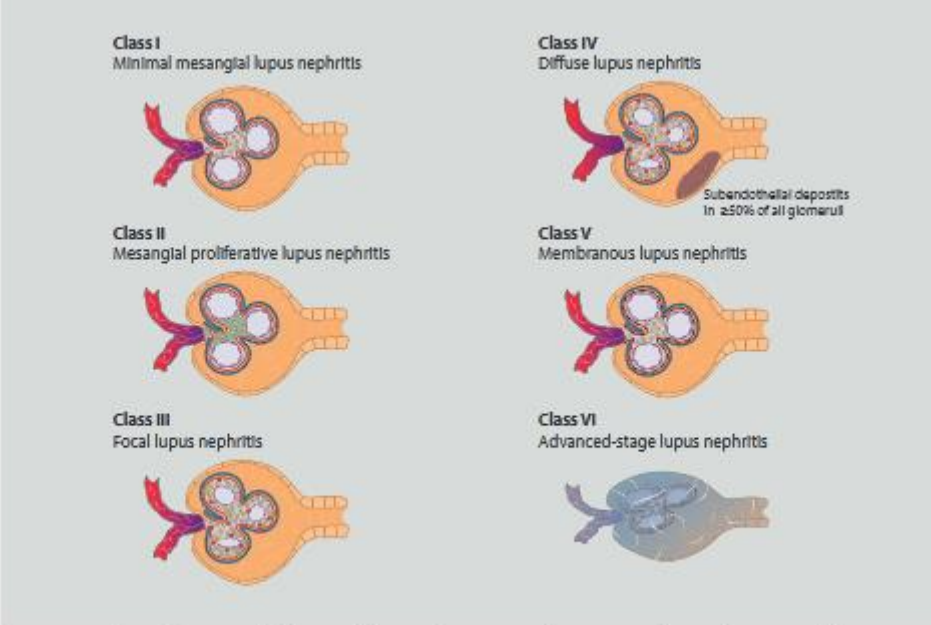


Figure 3.6 Classification of glomerular involvement in lupus nephritis. Elements of this

وتشمل أيضاً الإصابة الكلوية الآفات الأنبوبية والخلال وهي شائعة جداً لدى مرضى الذئبة وأيضاً اعتلال الأوعية الدموية الدقيقة والخثار الحاد المرتبط مع إيجابية أضداد الفوسفوليبيد والآفات الوعائية المزمنة والتهاب الأوعية الدموية .

يجب مراقبة فعالية الإصابة الكلوية من خلال متابعة المتغيرات في البيلة البروتينية ومستويات المتممة وال Anti-dsDNA ومراقبة معدل الترشيح الكبي .قد تكون نسبة البروتين إلى الكرياتينين في عينة بول عشوائية غير دقيقة في القياس الكمي للبيلة البروتينية لذلك تفضل البيلة البروتينية في بول 24 ساعة وتعد البيلة البروتينية (< 0.7-0.8 غ/ باليوم)بعد 12 شهراً من العلاج أمرا مهماً ينبئ بنتيجة كلوية جيدة على المدى البعيد . في حال عدم الاستجابة للعلاج تعاد الخزعة الكلوية بعد 6 أشهر من بدء العلاج .

على الرغم من التحسن الملحوظ في البقيا لدى المرضى المصابين بشكل حاد بالتهاب الكلية الذئبي على مدى العقد الماضي إلا أن معدل الشفاء السريري الكامل بعد العلاج كان أقل من 50%

5 – الإصابة النفسية العصبية (NPSLE):[16]

تعد الإصابة العصبية النفسية في سياق الذئبة من أكثر الإصابات التي تشكل تحدياً كبيراً. حيث تؤثر على كل من الجهاز العصبي المحيطي والمركزي وهذ مايجعلها سبباً رئيسياً في المراضة والوفيات .تعد الإصابة الوعائية

الدماغية هي الأكثر شيوعاً ، في حين أن الخلل الإدراكي الشديد، والتخليط الحاد الشديد ، والنفاس واضطرابات الجملة العصبية المحيطية تكون أقل شيوعاً.

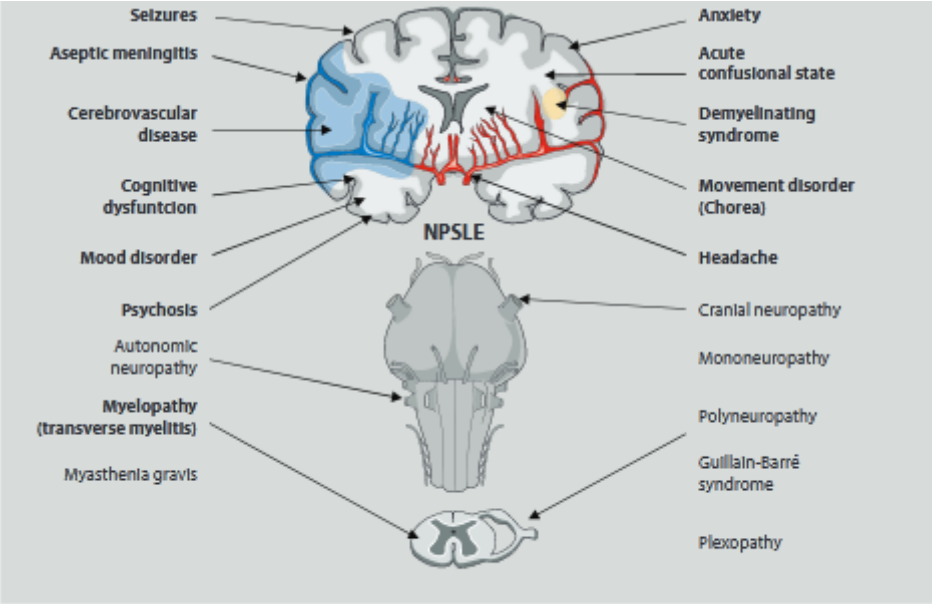


Figure 3.7 The 19 main manifestations of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. CNS

ولتشخيص هذه الإصابات في الجملة العصبية المركزية نستخدم الرنين المغناطيسي وتحليل السائل الدماغي الشوكي وتخطيط الدماغ .يظهر المرنان الآفات في 60% من المرضى الذين يعانون من إصابة الجهاز العصبي المركزي حيث نجد على الزمن T2 بؤراً صغيرة في المادة البيضاء تحت قشرية وحول البطينين وهي أكثر الموجودات شيوعاً ومع ذلك فقد لوحظت الآفات هذه لدى مرضى الذئبة الجهازية دون وجود إصابة عصبية مركزية ،لذلك فإن التصوير بالمرنان لا يكفي لاستبعاد الإصابة العصبية . يمكن إجراء دراسة للتوصيل العصبي في اعتلال الأعصاب المحيطية.

في الذئبة العصبية ، تحدث الإصابة الوعائية الدماغية نتيجة سكتة دماغية أو ما يسمى بنوبة نقص تروية عابر (TIA)في حين أن التهاب الأوعية الدماغية بالجهاز العصبي المركزي نادر .عوامل الخطر الأساسية هي وجود فعالية عالية للمرض وأمراض الصمامات القلبية واعتلال القلب واللانظميات وارتفاع الضغط والعمر .التدبير الإسعافي لهؤلاء المرضى يكون مماثلاً لدى عامة الناس .

تعد الاختلاجات من المظاهر الهامة لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية والتي تحدث بنسبة 5–10% من المرضى وقد عدت معياراً تشخيصياً مهماً وصنفت حسب he 2012 Systemic Lupus Collaborating Clinics (SLICC) classification criteria . تحدث الاختلاجات بشكل شائع في السنة الأولى من المرض وقد تتكرر بنسبة 10–55% من المرضى ،وإن خطر حدوث النوبة عند تشخيص الذئبة أو بعده يرتبط في الغالب بفعالية المرض واستخدام الستيروئيدات. أغلب النوبات تكون مقوية رمعية ،أما الأنواع الأخرى من النوبات الغير شائع .

اضطرابات الإدراك شائع لدى مرض الذئبة يحدث لدى % 60 من الحالات ، ويتراوح من اضطرابات خفيفة إلى شديدة .أظهر التصوير بالمرنان اضطرابات واسعة النطاق في وظيفة الدماغ وذلك فيما يتعلق بأداء المهام . الذهان هوتظاهرة نادرة لدى مرضى الذئبة العصبية (1%-5) ويحدث في وقت مبكر من المرض أي خلال السنة الأولى من التشخيص في 80% من الحالات ويرتبط مع وجود إصابة جلدية في الغالب وفعالية عالية للمرض . التهاب السحايا العقيم هي تظاهرة أيضاً نادرة في الذئبة العصبية (1%-5) ويجب أخذها بالحسبان بمجرد استبعاد الإنتان لأن تبدل الحالة العقلية ،وارتفاع تعداد الكريات البيض في المصل وخاصة العدلات وفي السائل الدماغي الشوكي ونقص سكر الدم هي المخبريات الأكثر وجوداً لدى مرضى الذئبة العصبية المصابين بالتهاب سحايا إنتاني مقارنة مع التهاب السحايا العقيم .ويجب ألا ننسى أنه من الممكن أن يحدث التهاب سحايا عقيم لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية الذين يستخدمون دواء الإيبوبروفين لذلك يجب تجنب استخدام هذا الدواء .أما بالنسبة للصداع وارتباطه مع الذئبة فإنه محط جدل ،فهو شائع جداً لدى المرضى ولكن لا يرتبط مع فعالية المرض أو مع أضداد نوعية ،وقد عرف صداع الذئبة على أنه شديد ومستمر ومقعد ولا يستجيب على المسكنات ومع ذلك فهذا التعريف ليس نوعياً لأن الصداع النصفي الحاد مع أو بدون ذئبة قد يتشارك في هذه الأعراض .يشير الصداع المستمر في مرضى الذئبة الحمامية الجهازية إلى احتمالية حدوث خثار وريدي دماغي لدى المرضى . تشمل المظاهر الأخرى الأقل شيوعاً داء الرقص وهو النمط الأكثر شيوعاً لاضطراب الحركة في الذئبة ويرتبط وجوده مع إيجابية أضداد الفوسفولبيد واعتلال الأعصاب القحفية واعتلال الأعصاب العديد وبشكل أقل شيوعاً اعتلال عصب وحيد متعدد و متلازمة مزيلة للنخاعين والوهن العضلي الوخيم ، واعتلال الضفائر العصبية .

6 – الإصابة القلبية : [17]

تعد من التظاهرات الأكثر شيوعاً لدى مرضى الذئبة حيث يمكن أن يتأثر أي جزء من القلب ، بما في ذلك التامور والصمامات والعضلة القلبية و نظام التوصيل والشرايين التاجية .

التهاب التامور هو الأكثر شيوعاً من بين المظاهر القلبية لمرضى الذئبة وعادة ما يرتبط بفعالية المرض في أعضاء أخرى . بشكل عام ، لوحظ التهاب التامور المصحوب بأعراض في 20%-40% من مرضى الذئبة خلال فعالية المرض ،أما الانصباب التاموري فيحدث عند عدد قليل من المرضى ويمكن أن لا يكون مهدداً للحياة .بالفحص السريري نجد الاحتكاكات التامورية بإصغاء الصدر ، كما نجد انتشار ارتفاع ال ST على تخطيط القلب مع نقص المسافة PR وانخفاض الفولتاج على تخطيط القلب كل ذلك يشير إلى وجود التهاب تآمور .كما يلاحظ ارتفاع في البروتين التفاعلي الارتكاسي بشكل ملحوظ في حالة التهاب التآمور الذئبي مع غياب الإنتان.تخطيط القلب الكهربائي هو الطريقة المثلى للتأكد من إصابة التآمور في سياق الذئبة الجهازية ، ويمكن أيضاً ان يكون المرنان مفيداً في حالة التهاب التآمور بدون انصباب حيث يسمح بالتمييز بين الأسباب الآخرى لإصابة القلب .

التهاب العضلة القلبية يحدث في % 5–10 من مرضى الذئبة وتتشابه أعراضه وعلاماته مع تلك الناجمة عن التهاب العضلة القلبية لأسباب أخرى ، والاختلاطات الرئيسة هي اضطرابات التوصيل ولانظميات و قصور القلب . لذلك فإن أياً من هذه المضاعفات ووجود موجودات التخطيط التي ذكرت سابقاً وزيادة مستوى التروبونين دون وجود على دليل إقفاري أو ضخامة قلبية غير مبررة يجب أن يشير إلى إمكانية التهاب عضلة القلب في سياق الذئبة . يجب ألا ننسى أنه يمكن أن يحدث اعتلال قلب في سياق استخدام أدوية مضادات الملاريا .

إصابة الصمامات تكون عبارة عن تنبتات أو تسمك أو قصور وظيفي ويحدث لدى مرضى الذئبة مع متلازمة أضداد الفوسفولبيد .هناك أقلية من المرضى حوالي 5% الذين لديهم اضطراب بالصمامات بسبب متلازمة أضداد الفوسفولبيد يحتاجون لعلاج جراحي لتبديل الصمام .

7 – الإصابة الرئوية :

التظاهرة الأكثر شيوعاً في الإصابة الرئوية هي التهاب الجنب .هناك مظاهر أخرى مثل ارتفاع الضغط الرئوي وأمراض الرئة الخلالية ،والتهاب الرئة الذئبية ،والنزف السنخي ،ومتلازمة انكماش الرئة وهي مظاهر أقل شيوعاً .

غالباً ما يرتبط التهاب الجنب بفعالية المرض بمافي ذلك التهاب التآمور في 10%–20 من الحالات ويترافق مع إيجابية أضداد Sm و Anti–RNP وفعالية المرض المستمرة و والبدء بسن مبكرة كلها ترتبط مع حدوث التهاب الجنب لدى مرضى الذئبة .معظم المرضى الذين يعانون من ألم صدري جنبي الصفات يشكون من سعال متقطع وضيق نفس . قد يكون التهاب الجنب أحادي الجانب أو ثنائي الجانب ولوحظ أيضاً ارتفاع في البروتين التفاعلي الارتكاسي CRP .يجرى بزل الصدر في حال وجود قلق من إنتان وعادة مايكون سائل الجنب نتحياً ونجري عليه اختبار أضداد النوى ولكن ليس بشكل روتيني لأن سلبيتها لا تنفي التشخيص [18]

تعد أمراض الرئة الخلالية أقل شيوعافي الذئبة مقارنة ببقية أمراض النسيج الضام وهناك أيضاً ذات الرئة الذئبية تحدث لدى 1%–5 وتتميز بوجود الحمى والسعال وزلة تنفسية ونفث الدم ونقص الأكسجة وبالتالي قد يمكن من الصعب تمييزها عن الإنتان أو متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS) يكشف تصوير الصدربالطبقي العالي الدقة عادة عتامات ثنائية وممكن وجود مظهر الزجاج المغشى .

يعد النزف السنخي من الاختلاطات المهددة للحياة لدى مرضى الذئبة وتحدث عند من يعانون من إصابة شديدة ومتعددة الأعضاء مع فعالية عالية للمرض ويعتقد أنه ناتج عن التهاب الأوعية الدموية الرئوية ويؤكد النزف السنخي بتنظير القصبات ويجب وضعه بالحسبان لدى المرضى الذين لديهم فشل تنفسي حاد مع ارتشاح رئوي غير مفسر وفقر دم حتى في حال عدم وجود نفث دموي .

يعد ارتفاع الضغط الرئوي من الاختلاطات النادرة والخطيرة والتي قد تكون ثانوية لصمات رئوية أو قد تنجم عن المرض بحد ذاته ويترافق مع انصباب التامور .

متلازمة انكماش الرئة هي مظهر نادر جداً لمرض الذئبة ويتمييز بوجود وظائف رئة حاصرة بسبب ضعف في حركة الحجاب الحاجز .

8 – الإصابة الهضمية :

يعد التهاب البنكرياس من التظاهرات النادرة للمرض يحدث بنسبة أقل من 5% لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية ولكن يكون مهدداً للحياة . أما عند الأطفال فقد يكون العرض الأولي أو يحدث خلال السنوات الأولى من المرض ويرتبط مع فعالية عالية للمرض ، ويجب أن نضع بالحسبان أنه قد يحدث نتيجة استخدام دواء الآزاثيوبرين .

ومن التظاهرات الأخرى التهاب الأمعاء في سياق الذئبة وهو سبب نادر أيضاً وتشمل الأعراض السريرية ألماً بطنياً وإقياء وإسهالاً وحمى .وعادة مايكشف التصوير بالأمواج فوق الصوتية للبطن أو التصوير بالطبقي عن وجود وذمة في جدار الأمعاء أو مايسمى ب علامة الهدف وقد نشاهد بشكل أقل توسع الأمعاء .

أما التهاب الأوعية المساريقية فتحدث في حالات قليلة جداً ونادراً ما يتطور المرض إلى نخر وحدوث انثقاب أمعاء إذا لم تعالج .ذكرت حالات التهاب المرارة الحاد وخاصة لدى الأطفال في سياق المرض ،واعتلال الأمعاءالمضيع للبروتين وانسداد الأمعاء الكاذب الذي يحدث بدون آفة سادة عضوية وتنجم عن نقص حركية الأمعاء وقد تحدث نقص تروية معوية في حال وجود متلازمة أضداد الفوسفولبيد المترافقة مع الذئبة .

9 – الإصابة الدموية : [19]

تتضمن التظاهرات الدموية في سياق ال SLE نقص العدلات ،و/ أو نقص اللمفاويات، ،و/ أو نقص الصفيحات ، ،و/ أو فقر دم انحلالي مناعي ذاتي (AIHA)، ،و/ أو فرفرية نقص الصفيحات الخثارية (TTP) ، ،و/ أو متلازمة تفعيل البالعات . ويجب تمييز حدوث هذه التظاهرات الدموية في سياق الذئبة عن أساب آخرى متل استخدام الأدوية المثبطة للمناعة أو وجود مرض دموي مرافق .

عادة يلاحظ نقص اللمفاويات في سياق مرض الذئبة ويكون انخفاض اللمفاويات متوسطاً لشديد ،قد تسهم الأدوية من الستيروئيدات ومثبطات المناعة في حدوث نقص اللمفاويات .

أما نقص العدلات فيعرف بأنه انخفاض في تعداد العدلات المطلق أقل من 1000 خلية / مم3 ،ويعتقد أنه ناتج عن الأجسام المضادة الموجهة ضد مستضدات سطح الخلية . النقص الخفيف شائع في مرضى الذئبة (20–40 %) من المرضى ،أما قلة العدلات الحادة فهي نادرة أقل من 5% .

نقص الصفيحات يعرف على أنه انخفاض في تعداد الصفيحات أقل من 100.000 / مم3 وتشاهد في مرضى الذئبة بنسبة 10–20 % ولايجب أن يغيب عن بالنا أنها توجد لدى مرضى متلازمة أضداد الفوسفولبيد المترافقة مع ذئبة ،وقد يكون نقص الصفيحات ناجماً عن فرفرية نقص الصفيات المجهول السبب (ITP) و فرفرية نقص الصفيات الخثارية (TTP) وهؤلاء المرضى لديهم مظاهر سرية أقل من المرضى الذين لديهم TTPفقط بدون ذئبة ولكن نسبة البقيا لديهم تكون أقل وهناك أيضاً من الأسباب نقص الصفيحات متلازمة تفعيل البالعات . إن نقص الصفيحات الذي يحدث في وقت مبكر يشير إلى فعالية عالية في المرض .في دراسة حديثة ، أجريت على 230 مريضاً مصاباً بالذئبة مع قلة الصفيحات أوضحت أنه لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في الناحية السريرية وفقاً لشدة نقص الصفيحات ،باستثناء الاختلاطات النزفية والوفيات .

لوحظ فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي (AIHA) في 5%–15 من مرضى ال SLE ويشخص بناء على وجود علامات انحلال الدم من نقص الهابتوغلوبيولين وزيادة اللاكتات ديهيدروجيناز والبيلروبين غير المباشر مع زيادة الشبكيات .يحدث نمط آخر من فقر الدم وهو فقر الدم الالتهابي وذلك بسبب الفعالية الالتهابية المستمرة لدى المرضى ولاننسى أن إصابة مرضى الذئبة بالإنتان الفيروسي الباروفيروس B19 يسبب فقر دم أيضاً .

متلازمة تفعيل البالعات (MAS) هي اختلاط نادر ولكن قاتل لمرضى الذئبة . في دراسة فرنسية ل 81 مريضاً لديه MASوجد أن 45% من المرضى كانوا مصابين بالذئبة . قد تحدث هذه المتلازمة إما في سياق فعالية المرض أو بشكل ثانوي للإنتان . وتشمل المظاهر السريرية لل MAS الحمى ونقص الصفيحات ونقص العدلات وضخامة الطحال وزيادة الفيريتين و ال CRP وارتفاع البروكالسيتونين حتى في ظل غياب الإنتان وانخفاض ال ESR بالإضافة إلى قصور أعضاء متعدد من بنكرياس ورئة وغيرها وتكون نسبة الوفيات عالية فيها .

تشخيص الذئبة الحمامية الجهازية :

للتشخيص الباكر والدقيق أهمية كبيرة في علاج المرض ،لأن العلاج الباكر يساعد في إحداث الهجوع لدى العديد من المرضى ويمنع ترقي المرض وحدوث الأذية غير العكوسة في أجهزة الجسم المختلفة .

تشخيص الذئبة الحمامية الجهازية حسب المعايير التشخيصية التي وضعت من قبل الجمعية الأوروبية للامراض المفصلية EULAR والجمعية الأميركية للأمراض المفصلية وتضمنت إيجابية أضداد ال ANA ≥1:80 مع حصول المريض على ≤ 10 نقاط من النقاط المذكورة في الجدول التالي [20]

Clinical domains and criteria	Weight	Immunology domains and criteria	Weight
Constitutional		***Antiphospholipid antibodies***	
Fever	2	Anti-cardiolipin antibodies OR	
Hematologic		Anti-β2GP1 antibodies OR	
Leukopenia	3	Lupus anticoagulant	2
Thrombocytopenia	4	***Complement proteins***	
Autoimmune hemolysis	4	Low C3 OR low C4	3
Neuropsychiatric		Low C3 AND low C4	4
Delirium	2	***SLE-specific antibodies***	
Psychosis	3	Anti-dsDNA antibody* OR	
Seizure	5	Anti-Smith antibody	6
Mucocutaneous			
Non-scarring alopecia	2		
Oral ulcers	2		
Subacute cutaneous OR discoid lupus	4		
Acute cutaneous lupus	6		
Serosal			
Pleural or pericardial effusion	5		
Acute pericarditis	6		
Musculoskeletal			
Joint involvement	6		
Renal			
Proteinuria >0.5g/24h	4		
Renal biopsy Class II or V lupus nephritis	8		
Renal biopsy Class III or IV lupus nephritis	10		

جدول (2)

حديثاً تستخدم الأمواج فوق الصوتية لتقييم الالتهاب المفصلي حيث تظهر فرط تكاثر بالغشاء الزليل والالتهاب الزليلي تحت السريري والتآكلات العظمية قبل ظهورها على الأشعة البسيطة وتتميز الأمواج فوق الصوتية بتكلفتها المنخفضة وتوفرها الواسع وعدم وجود مضاد استطباب لها ،في حين يعد اعتماد النتائج على مهارة الفاحص هو إحدى سلبياتها .[21]

في الوقت نفسه ، يمكن استخدام الرنين المغناطيسي (MRI) كوسيلة تشخيصية وتقييمية حيث يعد حساساً جداً بكشف فرط التصنع الزليلي وتشكل السبل (Pannus) قبل حدوث الائتكال العظمي، لكن الذي يعيق استخدامه التكلفة العالية وعدم إمكانية تصوير عدد كبير من المفاصل في جلسة واحدة .[22]

تستخدم سرعة التثفل لتقييم الحالة الالتهابية ،أما البروتين الارتكاسي C فهو يدل على انصباب المصليات وليس على الحالة الالتهابية للمرض .حيث يرتفع ال CRP بوجود إنتان أيضاً ،ينتج بشكل أساسي من الخلايا الكبدية وبشكل أقل من الخلايا العضلية الملساء الوعائية والوحيدات واللمفاويات والخلايا الشحمية والعصبونات وذلك بتحريض من الإنترلوكينات (IL1β – IL6) والعامل المنخر للورم ألفا . [23]

أما سرعة التثفل فتعد مشعراً للفعالية حيث ترتفع في حالة الالتهاب والمرض المناعي وترتفع في الإنتان وفقر الدم والحمل وأمراض الكلية والخباثات .

تقييم فعالية المرض :

إن حصيلة المرض من حيث الوظيفة الفيزيائية ونوعية الحياة والوصول إلى فعالية منخفضة للمرض أو هجوع تام تحسنت بشكل ملحوظ نتيجة استخدام العلاجات المتطورة والبدء الباكر بالعلاج بالإضافة إلى العلاج نحو الهدف الذي يعتمد على مقاييس فعالية المرض .

يمكن تقييم فعالية المرض من خلال عدة مشعرات مخبرية ؛ منها Anti ds DNA , CRP , ESR.

يوجد أيضا مشعرات أخرى لتقييم فعالية الذئبة منها:

SLAM–R: يقيم فعالية المرض خلال الشهر الماضي ، و يتضمن تظاهرات ل9 أجهزة و 7 مخبريات و كل عنصر منها يقيم بنقاط تتراوح من 0 – 3[24]

ECLAM: يقيم فعالية المرض خلال الشهر الماضي ، و يتألف من 12 عنصراً ؛ 10 عناصر جهازية بالإضافة لكل من سرعة التثفل و المتممات.[25]

BILAG: يسجل مظاهر الأعضاء على أنها متحسنة حيث يرمز لها ب A ، أو نفسها حيث يرمز لها ب C، أو متدهورة حيث يرمز لها بB ، و في حال وجود تظاهرات جديدة يرمز لها ب D ، و في حال عدم وجود تظاهرات لعضو معين يرمز له ب E.[26]

بالإضافة لـ SLEDAI score الذي يتضمن عدة نقاط سريرية و مخبرية يوضحها الجدول التالي:[27]

المتغير	التعريف	النقاط
اختلاجات	بدء حديث،استبعاد الأسباب الاستقلابية و الدوائية و الإنتانية	8
ذهان	تغير بالوظائف المعتادة ناجم عن اضطراب شديد بإدراك الواقع (متضمناً الإهلاسات،و التشويش،وضعف بالترابط، ومحتوى تفكير فقير،وتفكير غير منطقي،واضطراب سلوكي) بعد استبعاد الأسباب الدوائية و اليوريميا.	8
متلازمة الدماغ العضوية	تغير بالوظائف العقلية مع اضطراب بالتوجه أو الذاكرة أو الوظائف الذهنية الأخرى (سير سريع و متموج)،عدم القدرة على الحفاظ على الانتباه للمحيط،و 2 على الأقل مما يلي: اضطراب بالمعرفةو كلام غير مترابط، ونساوة، ونعاس نهاري،و زيادة أو نقص بالفعالية الحركية النفسية.بعد استبعاد الأسباب الدوائية و الإنتانية و الاستقلابية.	8
اضطرابات الرؤية	تبدلات بالشبكية (تتضمن نزف بالشبكية،نتح شديد،نزف بالمشيمية،التهاب العصب البصري) بعد استبعاد ارتفاع التوتر الشرياني و الأسباب الدوائية و الإنتانية.	8
اعتلال أعصاب	بدء حديث لاعتلال أعصاب حسي أو حركي أو بالأعصاب القحفية.	8
صداع	صداع مستمر شديد (قد يكون شقيقة ولكن لا تستجيب للمسكنات الأفيونية)	8
نشبة	نشبة حديثة مع استبعاد تصلب الشرايين.	8
التهابات الأوعية	قرحات،موات،عقد أصبعية ممضة،احتشاءات حول ظفرية،نزوف شظوية أو خزعة، التهاب أوعية مثبت بتصوير الأوعية.	8
التهابات المفاصل	اثنان من المفاصل على الأقل مع ألم و علامات التهابية(مضض،تورم،انصباب)	4
التهاب العضلات	ألم حاد أو تعب بالعضلات الدانية مرتبط مع ارتفاع CK أو Aldolase، تبدلات على تخطيط العضلات،خزعة تظهر التهاب عضلات.	4
أسطوانات بفحص البول	حبيبية أو كريات حمر.	4
بيلة دموية	أكثر من خمس كريات حمر بفحص البول بعد استبعاد الأسباب الأخرى كالحصيات والإنتانات.	4
بيلة بروتينية	أكثر من 0.5 غرام /24ساعة	4
بيلة قيحية	أكثر من خمس كريات بيض بعد استبعاد الإنتانات.	4
طفح التهابي		2
حاصة		2
قرحات	فموية أو مخاطية أنفية	2
ألم صدري	جنبي الصفات مع احتكاكات جنبية أو انصباب جنب أو تسمك الجنب.	2
التهاب تامور	ألم صدري تاموري الصفات يرافق واحد مما يلي: احتكاكات ،أو انصباب، أو تبدلات تخطيطية تتماشى مع التهاب تامور.	2
انخفاض المتممة	انخفاض CH50 أو C3 أو C4 عن الحد الأدنى للطبيعي.	2
Antids DNA	زيادة عن الحد الأعلى للطبيعي.	2
ترفع حروري	أكثر من 38˚ بعد استبعاد الأسباب الإنتانية.	1
الصفيحات	انخفاض تعداد الصفيحات إلى أقل من 100 ألف بعد استبعاد الأسباب الدوائية.	1
الكريات البيض	انخفاض تعداد الكريات البيض إلى أقل من 3000 بعد استبعاد الأسباب الدوائية.	1

جدول (3)

تقسم فعالية المرض حسب SLEDAI score كما يلي:[28]

0-5 نقاط: المرض خفيف الفعالية.وهاجع

6-10نقاط: المرض متوسط الفعالية.

أكثر من 10 نقاط: المرض شديد الفعالية.

علاج الذئبة الحمامية الجهازية :

عندما تشخص الذئبة الحمامية الجهازية فإن هدف العلاج هو الوصول إلى الهجوع أو على الأقل الوصول إلى فعالية منخفضة للمرض ، وذلك خلال ستة أشهر من بدء العلاج من أجل منع حدوث أذية في الأعضاء .

حالياً يوجد العديد من الخطوط الدوائية المتوفرة والتي تشمل الستيروئيدات السكرية والأدوية المعدلة لسير المرض ومثبطات المناعة كما يدعم العلاج الدوائي بعلاج فيزيائي في حال الإصابة المفصلية .

وبحسب توصيات الجمعية الأوروبية للأمراض المفصلية لعام 2019 فإن القرار العلاجي يجب أن يكون مشتركاً بين الطبيب والمريض كما يجب أن يقيم العلاج خلال ثلاثة أشهر من بدئه ،وتقييم فعالية المرض باستخدام أحد المقاييس الموصى بها . [29]

إن العلاجات الموص بها هي الأدوية المعدلة لسير المرض (csDMARDs)وتشمل الهيدروكسي كلوروكين والميتوتركسات والأدوية المثبطة للمناعة مثل الآزاثيوبيرين ومثبطات الكالسنيورين مثل Cyclosporin والسيكلوفوسفاميد و ميكوفينولات الموفيتيل A ،Tacrolimus ، ومضادات ال CD20 (Rituximab)،والأدوية البيولوجية مثل Belimumab .

تعد مضادات الملاريا وخاصة هيدروكسي الكلوروكين من الأدوية الأساسية لعلاج مرضى الذئبة حيث أفادت الدراسات بوجود علاقة عكسية بين استخدام هيدروكسي الكلوروكين وتخرب الأعضاء وكذلك الوفيات لذلك توصي الجمعية الأوروبية للأمراض المفصلية بوضع مرضى الذئبة على ال HCQ عند التشخيص في حال عدم وجود مضاد استطباب فهو يقي من التصلب العصيدي لدى مرضى الذئبة و يحسن البقيا ويستخدم لدى الحوامل ويقي من حدوث حصار القلب لدى ولدان الأمهات المصابات بالذئبة وجرعته أقل من 5 ملغ / كغ / اليوم [30]

وأوصت ال EULAR باستخدام ال السيكلوفوسفاميد و ميكوفينولات الموفيتيل في حال الإصابة بالنمط الثالث والرابع والخامس بالذئبة الكلوية مسبوقا بشوط من الستيروئيدات السكرية مع مراقبة البيلة البروتينية بعد 3 من بدء العلاج لتحري انخفاضها (حوالي 25%) ويستخدم الآزاثيوبيرين في الصيانة بعد نجاح العلاج الهجومي ولدى الحوامل أما مثبطات الكالسنيورين فتستخدم في النمط الخامس من الذئبة الكلوية ولدى الحوامل

أما ال Rituximab فيستخدم في الحالات الشديدة جدا من الذئبة والمعندة بعد فشل العلاجات السابقة وال Belimumab . يستخدم في الاصابة الجلدية والمفصلية اما الكلوية والعصبية فلاتوجد دراسات مؤكدة على فعاليته .

أما بالنسبة لإيقاف الأدوية فإن ال EUAR توصي باستمرار العلاج وعدم التخفيض إلا بعد مرور 5 سنوات على بدء العلاج مع حدوث هجوع تام خلال هذه المدة وخاصة في حال إصابة الكلية وهنا توقف مثبطات المناعة أولاً مع الاستمرار ب HCQ .

الفصل الثالث :

علاقة نسبة العدلات إلى اللمفاويات ونسبة الصفيحات إلى اللمفاويات مع فعالية الذئبة الحمامية الجهازية :

نقص الكريات البيض يحدث لدى 50% من مرضى الذئبة الحمامية الجهازية .في دراسة شملت 158 مريضاً ذئبة مشخص حديثاً أوضحت وجود 75% من مرضى الذئبة الحمامية الجهازية لديهم نقص في اللمفاويات حيث كان تعداد اللمفاويات أقل من 1500كرية / مم 3 ،وفيما بعد أظهرت الدراسات المتلاحقة أن نقص اللمفاويات يتطور لدى 93% من مرضى الذئبة وقد يكون السبب وجود أضداد موجه ضد اللمفاويات لدى بعض المرضى أو نتيجة تأثير جانبي للأدوية متل الستيروئيدات أو مثبطات المناعة .[31]

أما نقص العدلات فقد يكون نتيجة تثبيط نقوي أو تخرب نسيجي متواسط بالمناعة حيث وجد أن تعداد العدلات قد لا يتجاوز ال 1000 كرية / مم ^{3} .[32]

وجد شذوذ في وظائف العدلات المختلفة في مرضى الذئبة . إن مصل المرضى الذين يعانون من الذئبة الحمامية الجهازية يؤدي إلى زيادة تراكم العدلات ، مقارنةً بالمصل من المتبرعين الأصحاء ، ويتداخل ذلك مع البلعمة وإطلاق الأنزيم الليزوزومي عن طريق العدلات الطبيعية في البلعمة المختبرية ، يُقترح أن العدلات تؤدي دورًا في التسبب في حدوث الذئبة ، وصف انخفاض الاستجابة العدلات للسيتوكينات ، بما في ذلكIL-8 [32].

تشير الدلائل إلى أن العدلات في المرضى المصابين بمرض الذئبة تنشط داخل الأوعية ، وهذا يؤدي إلى الإفراط في التعبير عن جزيئات الالتصاق المنتشرة ، وتظهر ميلًا لتشكيل تكتلات. العدلات داخل الأوعية الدموية تفرز العديد من الأجسام المضادة ، بما في ذلك ant-B2-glycoprotein I ، التي تشارك في تنشيط العدلات أيضاً. إضافة إلى ذلك ،فإن مستويات البروتينات المختلفة التي تصنع وتطلق بواسطة العدلات المنشطة لدى المرضى الذين يعانون من مرض الذئبة .وتشمل هذه العوامل الديفينسين ، اللاكتوفيرين

والبروتينات الأخرى المبيدة للجراثيم ، والزيادات الملحوظة في مستوياتها ترتبط عادةً بنشاط المرض . إن قلة العدلات في مرض الذئبة ناجم عن زيادة مستويات موت الخلايا المبرمج للعدلات والتخليص الشاذ للأجسام المبرمجة في مرضى الذئبة ، وترتبط بنشاط المرض. و يزداد معدل النخر الثانوي للعدلات في المختبر في العينات المشتقة من مرض الذئبة. تمشيا مع الخسارة المتزايدة لهذه الخلايا ، قلة العدلات (حالة تتميز بعدد منخفض من العدلات المنتشرة) هي سمة من سمات الهجمات في نسبة كبيرة من المرضى المصابين بمرض الذئبة.[32]

أدت هذه الملاحظات إلى إحداث فرضيات بأن عددًا متزايدًا من العدلات المفعلة المنتشرة قد تكون ذات صلة بشكل خاص بإحداث مرض الذئبة ، نظرًا لأن هذه الخلايا أكبر عدداً ولها عمر أقصر من أنواع خلايا الدم الأخرى. على هذا النحو ، يمكن أن تفرز العدلات المغعلة كمية وفيرّة من المستضدات وبالتالي تسهم في الإنتاج الزائد للأجسام المضادة الذاتية المرتبطة بمرض الذئبة ، بما في ذلك تلك ضد الحمض النووي المزدوج (dsDNA)والنيوكليوسومات.. تعد العدلات المسبب الأساسي للمرض من خلال آليات مختلفة ، بما في ذلك انخفاض التعبير عنCD44 ، 14زيادة تعبير من ال (6 TNFوإنتاج الأجسام المضادة الذاتية ضد dsDNA والبروتين النووي الريبي La Anti–neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAS) تتطور في المرضى الذين يعانون من مرض الذئبة. ؛ ومع ذلك ، على الرغم من وصف خصائص المستضدات الخاصة بهم ، فإن مساهمتها في قلة العدلات والتسبب في المرض غير واضحة.

نقص الصفيحات : يعرف وفقًا لمعايير تصنيف ACR و SLICC لـ SLE على أن عدد الصفائح الدموية أقل من 100 ألف في ال مم 3 بدون أي سبب محدد.إن نقص الصفيحات هوالشذوذ الدموي الأكثر شيوعًا في مرض الذئبة و (APS)، وهو موجود في حوالي 15–10٪ من المرضى .

الارتباط بين نقص الصفيحات وزيادة نشاط المرض ، وشدة المرض ، والارتباطات المتكررة مع التظاهرات الكلوية والمظاهر العصبية توحي بذلك. حيث يرتبط نقص الصفيحات ارتباطًا وثيقًا بالآليات المسببة للأمراض، حيث يمكن أن يكون نقص الصفيحات نتيجة ضعف إنتاج الصفائح الدموية ، وزيادة تخرب الصفائح الدموية في الطحال أو زيادة تدمير الصفائح الدموية في الأوعية الدموية . على الرغم من أنه يُعتقد أن آخر هذه الآليات هو السبب الرئيسي لنقص الصفيحات لدى مرضى الSLE ، إلا أن دراسة أجريت عام 2018على الفئران أظهرت أنه تم عزل الصفائح الدموية في بعض الأوعية الدموية ، على وجه الخصوص في الأوعية الدموية الدقيقة في الرئة والدماغ. ومن المثير للاهتمام، أن هذه العملية تتطلب بدقة التعبير عن الصفائح الدموية.وإن وجود FcγRIIA كان عابرًا فقط ، حيث كانت الصفائح الدموية قادرة على العودة إلى الدورة الدموية لكن نظرًا لدور الصفائح الدموية في تجديد الأنسجة ، فقد تكون هذه العملية مفيدة في إصلاح العضو المتضرر في سياق مرض الذئبة .

هناك مجموعتان فرعيتان رئيسيتان من المرضى الذين يعانون من نقص الصفيحات يمكن تمييزهما: أولئك الذئين لديهمAPS و الذين ليس لديهم. في حين أن المجموعة الأولى لديها انخفاض في عدد الصفائح الدموية كجزء من مرض متفاقم (يظهر في بعض الأحيان نظرًا لانخفاض عدد الصفائح الدموية المصحوب بنزيف يهدد الحياة) ، فإن المجموعة الأخيرة لديها شكل مزمن أكثر من قلة الصفيحات الموجودة حتى عندما تكون علامات نشاط المرض غائبة.

المرضى الذين يعانون من مرض الذئبة ونقص الصفيحات في كثير من الأحيان لديهم مستويات متزايدة من الأجسام المضادة للصفيحات أو الأجسام المضادة للفوسفوليبيد (APL)ومع ذلك ، فإن الأجسام المضادة توجد بشكل شائع في المرضى الذين لا يعانون من نقص الصفيحات. الأجسام المضادة للصفيحات هي المرتبطة بزيادة نشاط المرض لدى مرضى الذئبة والذين ليس لديهم تاريخ من نقص الصفيحات .على عكس مرضى ITP الذين يطورون الأجسام المضادة تجاه البروتينات السكرية المحددة للصفائح الدموية،إن الأضداد المضادة للصفيحات في مرض الذئبة أقل وضوحًا

إن الصفائح الدموية لدى البشر تملك مستقبلات قادرة على التعرف على جزيئات المناعة ذات الصلة بـ SLE ، مثل مستقبلات IgA FcαRI ومستقبلاتIgG FcγRIIA40 ،وهذا المستقبل الأخير هو الذي يشارك في إحداث مرض الذئبة عن طريق الأدلة الوراثية ، ويتعرف على مجال Fc من IgG ويرتبط بشكل تفضيلي مع IgG ICs بسبب تقاربه العالي مع الـ IgG المعقد مقارنة بـ IgG23 أحادي. والجدير بالذكر ، على الرغم من أن FcγRIIA يتم التعبير عنه على نطاق واسع على العديد من أنواع الخلايا (مثل العدلات ، وحيدات ، و الحمضات والخلايا البدينة) ،فإن الوفرة النسبية من الصفائح الدموية في الدورة الدموية يجعلها أكبر تجمع لمستقبلات Fcγ 40 ،وتشارك الصفائح الدموية في إزالة IgG ICs بوساطة FcγRIIA، ويمكن تسليم المرحلة إلى البالعات لتدميرها أو التوسط باستيعابها . إن البكتيريا والفيروسات في الدم تنشط الصفائح الدموية من خلال FcγRIIA إذا كانت مرتبطة وذلك لاستضافةIgGt35 ، يبدأ تنشيط الصفائح الدموية بالتغيير التوافقي في GPIIb – IIIa ويؤدي إلى ارتباط الفيبرينوجين بالصفائح الدموية ، وهو أمر ضروري لتحلل الصفائح الدموية في الجسم الحي .كما يتوسط FcγRIIA ذلك .

يقلل FcγRIIA من فرط استجابة الصفائح الدموية ، وهذا يشير إلى أن الدورة الدموية IgG ICs تزيد أيضًا من مخاطر تجلط الدم في SLE عبر .FcγRIIA في مصل المرضى الذين يعانون من مرض الذئبة ، يطلق التعبير عن التنشيط علامة Pselectinعبر FcγRIIA على الصفائح الدموية الطبيعية. أما الصفائح الدموية لدى مرضى الذئبة فتزيد مستويات ال IgGالمرتبط بالسطح مقارنةً بالأفراد الأصحاء ، وهي ميزة مرتبطة ارتباطاً وثيقاً بالتعبير عن الـ pselectin. إن تنشيط الصفائح الدموية مع igG ICsأو الأجسام المضادة الذاتية المرتبطة بالمستضدات الذاتية يتطلب إطلاق الوسيط الالتهابي

74،sCD40L13.يعتمد إطلاق sCD40L على FcγRIIA وهولا يتأثر بالحصار المفروض على IFNα أو CD40Lأو IL6 .

الصفائح الدموية والمتممات لها دور مهم للنظام التكميلي وذلك في بدء الاستجابة المناعية للعوامل المعدية وتسهيل إزالتها. بالإضافة إلى الاعتراف بالأنماط الجزيئية المرتبطة بمسببات الأمراض(PAMPs) ، يستشعر النظام التكميلي أيضًا DAMPS ، بما في ذلك الخلايا المبرمجية ، والحمض النووي ، والفوسفاتيديل سيرين ، والدوائر المتكاملة المحتوية على الأضداد الذاتية يشتمل هذا النظام على حوالي 50 بروتينًا لها وظائف تنظيمية وتفعيلية وذلك لمنع الالتهابات المفرطة ، والتي يمكن أن يؤدي خلاف ذلك إلى حدوث أمراض المناعة الذاتية وفقا لذلك ،فإن النظام التكميلي أساسي في إحداث مرض الذئبة لأنه يشارك في تنظيم التحمل المناعي [33]

إن إنتاج السيتوكين 6 ,7يمكن من البدء بتفعيل المتممة من خلال السبل الكلاسيكية أو البديلة أو في مرض الذئبة غالبًا ما ترتبط الهجمات بتنشيط مسار المتممة الكلاسيكي .ينشط هذا المسار بواسطة المرحلية ويرافقه تقويض المتممة ،[33] هذا يؤدي إلى انخفاض مستويات البروتينات المتممة C3 و C4 و C1q8وأشكال نادرة من C1q الوراثي يوجد نقص وهذا الشرط مرتبط بشدة بتطور مرض الذئبة .

نقص الصفيحات الخفيف يلاحظ في 50% من مرضى الذئبة ولكن حدوث نقص الصفيحات الشديد قد يلاحظ

بشكل كبير إما أن يكون نتيجة فرفرية نقص الصفيحات المناعي (ITP) أو فرفرية نقص الصفيحات الخثارية (TTP) أو الضخامة الطحالية. لقد وجدت الأضداد الموجهة للصفيحات لدى بعض مرضى الذئبة و هذا يؤدي إلى انخفاض في تعداد الصفيحات إن الانخفاض المزمن في مستوى الصفيحات قد يكون بسبب وجود متلازمة أضداد الفوسفولبيد المرافقة للذئبة الحمامية الجهازية.[33]

تؤدي العدلات دوراً هاماً في حدوث الذئبة وتطورها حيث تظهر العدلات العديد من جوانب الخلل الوظيفي و التي تتضمن انخفاضاً بالنشاط البلعمي و زيادة النشاط الليزوزيمي و إنتاج جزيئات الأوكسجين التفاعلية و زيادة في جزيئات الالتصاق و النشاط داخل الخلايا كل ذلك يؤدي إلى تفعيل المرض.[34]

اللمفاويات لها دور في حدوث الذئبة وتطورها أيضاً حيث تتفعل بطريقة غير طبيعية تؤدي إلى حدوث فرض استقطاب غير طبيعي في الميتوكوندريا و انخفاض اصطناع الATP مما يؤدي إلى حدوث الموت الخلوي المبرمج التلقائي في الخلايا.تعد الخلايا اللمفاوية و تحديداً التائيات أن السبب الرئيس في إمراضية الذئبة

و حدوثها من خلال ارتباطها مع بروتينات معقد التوافق النسيجي (MHC) .[34]

في الذئبة الحمامية الجهازية ،تحدث تعديلات في إشارات تنشيط الخلايا التائية تحديداً فيمكن أن تحدث العيوب في عدة أجزاء من الشلال المناعي ، ما يؤدي إلى تظاهرات سريرية مختلفة . يعاني غالبية المرضى المصابين بمرض الذئبة من عيوب في التعبير عن سلاسل TCR (T Cell Receptor)، بالإضافة إلى تغييرات في الفسفرة حيث يحدث قصور في فسفرة سلاسل TCR بعد تنشيط الخلايا اللمفاوية لها. لوحظ ذلك في أكثر من 78% من مرضى الذئبة. إن الأحماض الأمينية في المجال 3 من ITAM((Immune receptor Tyrosine-based activation Motif)) هناك 3 مجالات ITAM مهمة معترف بها ، وهي عندما يتم فسفرتها تكون مواقع ملزمة للبروتينات مثل ZAP-70أو الأكتين أو PI3Kأو .Shk طفرات لواحد أو اثنين من التيروزينات داخل ITAM ، أو لا يوجد سوى monophosphorylation ، يؤدي إلى التعديلات في تحويل الإشارة. من هذه الملاحظة نجد أنه من الممكن تحديد أن mRNA الشاذ لـ TCR وهو المسؤول عن انخفاض الفسفرة واختلال وظيفة إشارةTCR

يعبر عنها في الغالب في الخلايا اللمفاوية التائيةمن مرضى الذئبة مقارنة بالضوابط الصحية. إضافة إلى ذلك ، يحتوي على مستوى أعلى من التدهور في الخلايا الليمفاوية التائية لمرضى الذئبة ، مما يشير إلى أن الخلايا اللمفاوية التائية للمرضى المصابين بالذئبة تمتلك عوامل إضافية تعزز تدهور السلاسل القصيرة لمرض الذئبة IL-2.هو عامل تنظيمي مهم للغاية في الاستجابةالخلايا اللمفاوية التائية يشارك في تعديل مدة الاستجابة المناعية شدتها ، وأيضًا هو عامل نمو الخلايا اللمفاوية التائية الذي ينتج بعد تحفيز TCRوقد تم وصف IL-2 لكونه عامل لا غنى عنه لتحريض التائيات بشكل عام من خلال آليتين: تفعيل موت الخلية المبرمج والحث وصيانة T التنظيمية . كعنصر أساسي في التعديل بين الاستجابة المناعية التكاثرية وتحريض التائيات ، IL-2يجب تنظيمها عن كثب من أجل الحفاظ على التوازن في الاستجابة المناعية[34] وأن البحث عن الآليات المسؤولة عن التغييرات في توليف IL-2 كشفت سلسلة من التعديلات في موقع النسخ المحفز IL-2 للخلايا اللمفاوية التائية ، وجد ذلك لدى مرضى الذئبة.

التنشيط المزمن للاستجابة الالتهابية في المرضى الذين يعانون من مرض الذئبة يؤدي إلى إطلاق العديد من السيتوكينات

مما يسهم بشكل فعال في الالتهاب وتلف الأنسجة. الأنواع الفرعية المختلفة من الخلايا اللمفاوية التائية لها القدرة على إفراز السيتوكينات التي ستساعد في الاستجابة الالتهابية ؛ بهذه الطريقة تكون الخلايا الليمفاوية Th1ضرورية للسيطرة على الالتهابات مع الكائنات الحية الدقيقة داخل الخلايا من خلال إفراز IFN- ، الذي لديه القدرة على تنشيط الخلايا ، في حين تنتج الخلايا الليمفاوية (TH2) IL-4 ، IL-5او IL-13 التي تشارك في السيطرة على الطفيليات والمواد المسببة للحساسية من خلال تنشيط الحمضات .هنالك نوع فرعي آخر من الخلايا الليمفاوية ، يُعرف باسمTh17 ، والذي ينتج IL-17 ؛ هذا الإنترلوكين له تأثيرات التهابية متعددة ،منها ، الحث على إفراز السيتوكينات الأخرى ،

و الكيموكينات من سلالات خلوية متعددة بما في ذلك الخلايا الظهاريةوالأورام الليفية.[34] وهو يعزز الانتشار والنضج في العدلات من خلال عوامل النمو المتعددة و يسمح IL-18 بتجنيد الخلايا الالتهابية ، في المرضى الذين يعانون من مرض الذئبة وجدت زيادة في تعداد الخلايا Th17 وكذلك تركيزات البلازمامن IL-17؛ ومع ذلك ، لم يكن من الممكن ربط المستويات من IL-17 مع مستوى نشاط الذئبة ، مما يشير إلى أنه يتم إنتاج الإنترلوكين بشكل أساسي وثابت في المرضى مع مرض الذئبة بشكل مستقل عن نشاط المرض عند المرضى الذين يعانون من مرض الذئبة لديهم زيادة في إنتاج IL-17 ، دور هذا السيتوكين في التسبب في مرض الذئبة لم يدرس جيداً [34] في تنظيم تفعيل الخلايا اللمفاوية التائية ذلك مهم لإنهاء التنشيط وتجنب حالات الحساسية .

أما الصفيحات فلها الدور الكبير في حدوث الخثارات و تطور الذئبة حيث تقوم الصفيحات المفعلة بتنظيم الحمل الذاتي للدورة الدموية من خلال إطلاق الجسيمات الدقيقة. [34]

استخدمت نسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR) ونسبة الصفيحات إلى اللمفاويات (PLR) كمشعرات عن الخطورة القلبية لدى مرضى ارتفاع الضغط الشرياني و ذلك بدراسة تركية عام 2013حيث وجد أن لها علاقة قوية مع مرضى الضغط مع إصابة قلبية أكثر من مرضى الضغط دون إصابة قلبية و من هنا و بسبب التكلفة الرخيصة لهذه المشعرات أجريت عدة دراسات في الأمراض الالتهابية و منها الذئبة (ستذكر لاحقاً)[35]

إن نسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR)0 قد وجد أن لها علاقة مع الخباثات و الأذيات الإقفارية و أمراض القلب و الإنتانات.[36]

إن نسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR) تستخدم في العديد من الأمراض الروماتيزمية مثل داء بهجت و تكون عالية أيضاً في هجمات حمى البحر الأبيض المتوسط و في النزف الهضمي لدى مرضى فرفرية هينوخ شونلاين و لوحظ انخفاضها لدى مرضى الداء الروماتوئيدي و لدى مرضى التهاب الفقار اللاصق أثناء علاجهم، و تفيد هذه النسبة في تحديد فعالية المرض في متلازمة جوغرن، و ترتبط أيضاً مع البدانة و ارتفاع الضغط الشرياني و مع الصداف و التهاب الكولون القرحي [36]

إن تشخيص الذئبة يحتاج إلى معايير سريرية و مخبرية مكلفة Anti-dsDNA، (C3,C4) ، Anti Smith ، ANA .لذلك كان لا بد من البحث عن وجود مشعرات أقل تكلفة تساعد في تشخيص و تدبير المرض.

اقترحت دراسات سابقة أن الفيزيولوجيا المرضية المعقدة للعدلات و الخلايا اللمفاوية و الصفيحات ترتبط ارتباطاً وثيقاً بالآليات المرضية التي تتواسطها المناعة لدى مرضى الذئبة .

تستخدم نسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR) و نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات مع مشعرات أخرى لتحديد الإنذار لدى مرضى الذئبة.

و لأن العدلات و اللمفاويات و الصفيحات متاحة بشكل سهل و غير مكلف ومتوفرة ويمكن إجراؤها لدى كل المرضى لذلك درست لكي تكون مشعرات لتقييم الحالة الالتهابية للذئبة.

علاقة نسبة العدلات إلى اللمفاويات ونسبة الصفيحات إلى اللمفاويات مع فعالية الذئبة الحمامية الجهازية ومراجعة للدراسات السابقة :

في دراسة صينية أجريت بعام 2016 عبارة عن دراسة راجعة شملت 154 مريضاً بالغاً و 151 مريضاً صحيحاً و أجريت لكل المرضى و حتى الأصحاء ال NLRو PLR و وجد أن هذه النسب ترتبط مع مرضى الذئبة و تحديداً C-RPو ESRو مشعر SLEDAI بقوة و خاصة لدى مرضى الذئبة الكلوية.[37]

في دراسة صينية بعام 2016 شملت 116 مريض ذئبة غير متلق للعلاج و 136 مريضاً شاهداً حيث وجد أن نسبة NLRو PLR ترتبط بقوة لدى مرضى الذئبة مقارنةً مع الأصحاء أكثر من الشاهد و تحديداً مع مشعر SLEDAI و كانت نسبة الارتباط أقوى لدى مرضى الذئبة الكلوية. [38]

أجريت أيضاً دراسة تركية بعام 2017 و هي دراسة راجعة للمرضى الذين شخص لهم ذئبة منذ عام 2000 إلى عام 2015 حيث شملت الدراسة 108 مريض ذئبة (8 مرضى ذكور،100 مريض من الإناث) متوسط العمر35 عاماً حيث تراوحت أعمارهم من 16 سنة إلى 64 سنة و كان من بينهم 78 مريضاً لديه إصابة كلوية (8 مرضى ذكور، 70 مريض من الإناث)،و 30 مريضاً بدون إصابة كلوية كلهم من الإناث و أجري لكل المرضى تحاليل مخبرية من (ESR, C-RP, WBC(N,L,Plt حيث وجد أن نسبة الNLR ترتبط بقوة لدى مرضى الذئبة الكلوية و هناك ارتباط قوي بينها و بين الC-RP لدى مرضى الذئبة الكلوية.[39]

في دراسة صينية أجريت بعام 2019 و كانت عبارة عن مراجعة لعدة دراسات شملت حوالي 14 دراسة حيث كان هناك تسع دراسات تضمنت نسبة العدلات إلى اللمفاويات مع مقارنتها بفعالية الذئبة و ست دراسات عن نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات و قورنت أيضاً مع فعالية الذئبة و كلاهما تمت مقارنتهما مع الناس الأصحاء حيث وجد أن كلتا النسبتين ترتبط ارتباطاً كبيراً لدى مرضى الذئبة منه لدى الناس الأصحاء حيث أن كليهما يرتبطان بشكل ايجابي مع مشعر SLEDAI .[40]

في دراسة مصرية بعام 2018 أجريت على 60 مريض ذئبة كلوية و 60 مريض ذئبة بدون إصابة كلوية و 30 مريضاً شاهداً. وجد أن الNLR ترتفع أكثر لدى مرضى الذئبة الكلوية أكثر من الشاهد و ترتبط ال NLR و PLR بقوة مع ال ESR و C –RP و مشعر ال SLEDAI ولا ترتبط مع ال C4 .ووجد أن ال NLR ترتبط لدى مرضى الذئبة الكلوية مع ال يوريا والكرياتينين و وال Anti ds–DNA في حين أن ال PLR ترتبط مع ال Anti ds–DNA بقوة .[41]

وهناك دراسة صينية أجريت بعام ال 2021 شملت 186مريض ذئبة شبابية Jsle حيث وجد أن نسبة ال NLR ترتبط بقوة مع التهاب المصليات و C4, C3مقارنة مع المرضى بدون التهاب المصليات أما نسبة ال PLR فارتبطت بقوة مع التظاهرات الجلدية والمفصلية والدموية مقارنة مع المرضى بدون تظاهرات جلدية ومفصلية ودموية وقد لوحظ أن نسبة ال PLRترتبط بقوة مع أضداد Smith [42]

الباب الثاني : القسم العملي :

الفصل الأول : هدف البحث وطريقة إجرائه

1. هدف البحث:

تهدف هذه الدراسة إلى استخدام نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات و نسبة العدلات إلى اللمفاويات كمشعرات جديدة لقياس فعالية المرض.

2. مواد وطرائق الدراسة :

- **نمط الدراسة:** مقطعية مستعرضة (cross sectional)/حالة شاهد (case control)
- **مكان الدراسة:** مشفى المواساة الجامعي و مشفى الأسد الجامعي بدمشق
- **مكان و مدة الدراسة:** بدءاً من شهر كانون ثاني 2020 ميلادية حتى شهر كانون ثاني 2022 ميلادية حيث اكتمل حجم العينة
- **حجم العينة:** حسب حجم العينة باستخدام موقع http://www.raosoft.com وكانت 80 مريضاً و 80 شاهداً ، وذلك عند مستوى فاصلة ثقة 95% و نسبة خطأ 5 %
- **معايير الاشتمال :**

المرضى الذي شخص إصابتهم بمرض الذئبة الحمامية الجهازية حسب معايير ACR,EULAR 2019 ولم يحققوا أيا من معايير الاستبعاد وبعد اخذ موافقتهم المستنيرة على المشاركة بالدراسة

- **معايير الاستبعاد :**

استبعد المرضى الذين لديهم إنتانات حادة أو مزمنة (تؤثر على تعداد الكريات البيض) أو خباثات (تؤثر على تعداد الكريات البيض) أو اضطرابات نزفية (تؤثر على الصفيحات) أو نقل مشتقات الدم خلال

الشهر السابق (يؤثر على عناصر الدم) أو خثار شرياني أو وريدي حاد (يؤثر على تعداد الصفيحات)أو تناول أدوية تؤثر على تعداد الصفيحات كبعض الصادات

- **أدوات الدراسة :**

1. المعايير التشخيصية للذئبة الحمامية الجهازية حسب الجمعية الامريكية لأمراض المفاصل والجمعية الأوروبية لعام 2019.
2. مشعر فعالية الذئبة الحمامية الجهازية (SLEDAI) .
3. قياس القيمة المطلقة لكل من العدلات واللمفاويات والصفيحات عن طريق جهاز المحلل الآلي في مشفى المواساة الجامعي ومشفى الأسد الجامعي .

قسمت الدراسة إلى ذراعين:

1. الذراع الأول لتقييم قيمة (NLR) و (PLR) بين مرضى الذئبة و الأشخاص الطبيعيين
2. الذراع الثاني لتقييم قيمتي هاتين النسبتين بين المرضى الهاجعين و ذوي الفعالية المنخفضة و المتوسطة و الشديدة و لتحديد نوع العلاقة بينهما و بين مشعر الفعالية SLEDAI

أخذت الموافقة المستنيرة من جميع المشاركين بالبحث وعددهم (160) شخصاً.

وقد خضع جميع المشاركين في البحث لتقييم سريري ومخبري وقد دونت النتائج في استبيان سيعرض لاحقاً ضمن الملحقات في نهاية البحث .

التقييم السريري: شمل أخذ قصة سريرية مفصلة وتوثيق المعلومات التالية : العمر والجنس والعادات الحالية و ظروف تشخيص المرض والشكوى الحالية والأدوية المستخدمة والسوابق الجراحية . كما جرى فحص سريري دقيق لكافة الأجهزة .

التقييم المخبري: سحب دم وريدي لجميع المرضى و عددهم 80 مريضاً، و أجريت التحاليل المخبرية التالية: CBC , EDR , CRP , C3 , C4 , Anti ds DNA .و تم سحب تحليل CBC فقط للشواهد الأصحاء

إن نسبة العدلات الطبيعية هي 40 – 60 % و نسبة اللمفاويات الطبيعية 20 – 40% من إجمالي تعداد الكريات البيضاء و البالغ 4000–11000 و ذلك حسب مخبري مشفيي الأسد و المواساة الجامعيين

إن تعداد الصفيحات الطبيعي 150 – 400 ألفاً و ذلك حسب مخبري مشفيي الأسد و المواساة الجامعيين.

وبعد الانتهاء من الخطوات السابقة قسم المرضى إلى ثلاث مجموعات حسب مشعر ال (SLEDAI) كالتالي :

0–5نقاط: المرض خفيف الفعالية و هاجع

6–10نقاط: المرض متوسط الفعالية

أكثر من 10 نقاط: المرض شديد الفعالية.

نتائج الدراسة:

شملت عيّنةُ الدراسة على 80 عينة جمعت بشكل عشوائي من أرشيف مشفى المواساة الجامعي ومشفى الأسد الجامعي.

استفيد من برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية SPSS–25 في تحليل البيانات التي جُمِعَت و استخدمت العديد من الأساليب الإحصائية:

1. الإحصاء الوصفي: يتمثَّل في استطلاعٍ لانتشار كل المُتغيّرَاتِ المدروسة وذلك من خلال تحديد النسب المئوية وإضافة بعض الأشكال البيانية لإغناء النتائج.
2. الإحصاء التحليلي (الاستدلالي): استفيد من اختبار T–Test لدراسةِ فيما إذا وُجِدَتْ علاقة بين متغيرين كميين.

الجزء الأول:

يهدف هذا الجزء من التحليل الإحصائي إلى عرض نتائج الدراسة من خلال تحديد النسب المئوية لكلِّ متغير مدروس بكلِّ مستوىً من مستوياته لخصت النتائج فيما يلي:

بتقسيم عينة الدراسة حسب العمر كان متوسط العمر لدى المرضى30.49 بانحراف–/+ 10.979وتراوحت الاعمار بين ال 14ال 59، في حين كان متوسط العمر لدى الشواهد 44.54 بانحراف معياري –/+13.710 وتراوحت الأعمار بين ال 17وال 61.

أما بالنسبة للجنس فقد كان 90% من المرضى إناثاً و 10% من المرضى ذكوراً. أما بالنسبة للشواهد فقد كانت النسبة 85% من الإناث و 15% من الذكور.

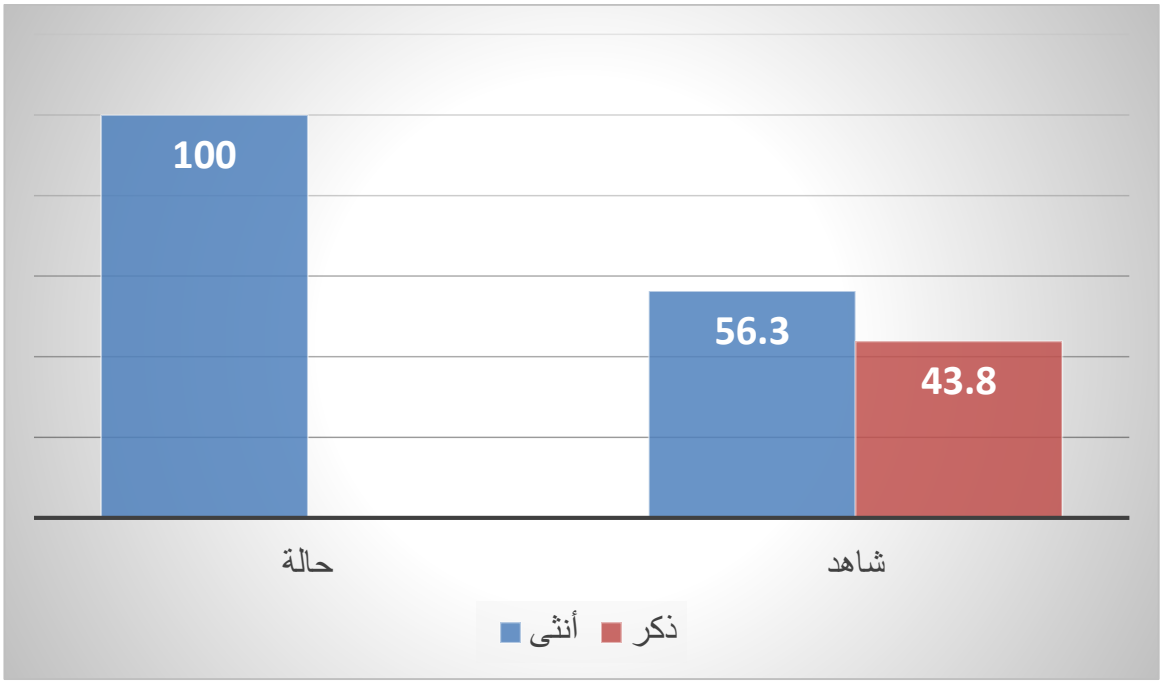
كان متوسط مدة المرض 3.4 –/+ 5 سنة،مع مجال 9–1 سنوات.

التظاهرات السريرية لدى مرضى الذئبة:

إن التظاهرات السريرية الرئيسية لدى مرضانا خلال فترة نشاط المرض كانت حرارة والتهاب مفاصل عديد متناظر وصداع واختلاجات والتهاب مصليات وحاصات وطفح فراشة وحساسية ضيائية وقلاعات فموية .

الاختلاجات كانت لدى سبعة مرضى (5 مرضى مع اصابة كلوية فعالة و 2 مرضى مع التهاب أوعية)

كان لدينا مريضان فقط مع حادث وعائي دماغي ، واصابة كلوية فعالة وجدت لدى 10 مرضى مع مشعر (renal SLDAI > 8)



المخطط البياني (1) الرسم بالأعمدة لتوزع عينة الدراسة حسب الجنس

فيما يخص تعداد الكريات البيضاء فقد كان المتوسط لدى المرضى الحالات 6.626 بانحراف +/− 4.481وتراوحت بين 1.20وال17.80، في حين كان المتوسط لدى الشواهد 6.935 بانحراف+/−1.623

وتراوحت بين ال4.68 وال 9.03

في حين كان متوسط نسبة العدلات من مجمل الكريات البيضاء لدى الحالات 67.518 بانحراف13.631+/− وتراوحت بين ال43 وال 89، في حين كان المتوسط لدى الشواهد 58.605 بانحراف 5.234+/− وتراوحت بين ال 49 وال65.6

أما اللمفاويات فقد كان المتوسط لدى الحالات 22.815بانحراف +/- 10.973 من مجمل الكريات البيضاءوتراوحت بين ال 6 وال45.6، أما الشواهد فقد كان متوسط اللمفاويات 32.945 بانحراف +/- 5.607 وتراوحت بين ال 26.6 وال 42

أما الخضاب فقد كان المتوسط لدى الحالات 8.8 بانحراف +/- 1.4 مع مجال (11.2 – 6.1) أما لدى الشواهد فقد كان المتوسط 12.2 بانحراف +/- 1.3 مع مجال (14.5 – 9.1) .

كما كان متوسط الصفيحات الدموية لدى الحالات 195 ألفاً بانحراف +/- 108.778وتراوحت بين ال 24 وال 420، في حين كان متوسط الصفيحات 237.2 ألفاً لدى الشواهد بانحراف +/- 47.281 وتراوحت بين ال160 وال297

أما فيما يخص نسبة العدلات إلى اللمفاويات (N/L) فقد كان المتوسط لدى الحالات 4.124بانحراف +/- 2.942 وتراوحت بين ال 1.011وال 14.830، أما لدى الشواهد فقد كان المتوسط 1.844 بانحراف +/- 0.430 وتراوحت بين ال 1.160 وال 2.430

وفيما يخص نسبة الصفيحات الدموية إلى اللمفاويات فقد كان المتوسط لدى حالات المرضى 11.774 بانحراف 11.894+/- وتراوحت بين ال 0.730 وال 48، في حين كان المتوسط لدى الشواهد 7.414 بانحراف 1.996+/- وتراوحت بين ال 4.730 وال 10.310

النتائج الديموغرافية والمخبرية لدى 80 مريض ذئبة حمامية جهازية و 80 شاهد وذلك في الجدول التالي :

حيث أظهرت النتائج أن NLR قيماً متزايدة ذات دلالة إحصائية لمرضى الذئبة الحمامية الجهازية مقارنة بمجموعة الشواهد (P= 0.00) . بينما أظهرت النتائج أن ال PLR قيمة متزايدة بشكل ملحوظ لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية مقارنة مع الشواهد .(P=0.00).

الجدول (4) مقارنة بين مجموعتي المرضى والشواهد حسب النتائج المخبرية والديموغرافية

	مرضى الذئبة No=80	الشواهد الأصحاء No=80	P-Value
العمر (السنوات) المتوسط الحسابي +/- انحراف معياري	30.49 -/+ 10.979	34.54 +\- 11.710 (17-61)	
الجنس			
الإناث (n ، %)	72 (90 %)	68 (85%)	

الذكور (n ، %)	18 (10 %)	22 (15%)	
تعداد الكريات البيض			
المتوسط الحسابي +/- انحراف معياري	6.626 +/-4.481	6.935 +/-1.623	
المجال	17.80-1.20	9.03 - 4.68	
نسبة العدلات من مجمل الكريات البيضاء			
المتوسط الحسابي +/- انحراف معياري	67.518 +/- 13.631	58.605 +/- 5.234	
المجال	89 – 43	65.6 - 49	
نسبة اللمفاويات من مجمل الكريات البيضاء			
المتوسط الحسابي +/- انحراف معياري	22.815 +/− 10.973	32.945 +/- 5.607	
المجال	45.6 - 6	42 − 26.6	
الخضاب (g/dl)	8.8 +/- 1.4 (6.1 – 11.2)	12.2 +/- 1.3 (9.1 – 14.5)	
الصفيحات الدموية			
المتوسط الحسابي +/- انحراف معياري	195 ألف +/- 108.778	237.2 ألف +/− 47.281	
المجال	420 − 24	297− 160	
نسبة العدلات إلى اللمفاويات (N/L)			
المتوسط الحسابي +/- انحراف معياري	4.124 +/− 2.942	1.844 +/− 0.430	0.00
المجال	14.830 −1.011	2.430 − 1.160	
نسبة الصفيحات الدموية إلى اللمفاويات (PLR)			
المتوسط الحسابي +/− انحراف معياري	11.774 +/− 11.894	7.414 +/− 1.996	0.00
المجال	48 − 0.730	10.310 − 4.730	
مشعر SLEDAI			
المتوسط الحسابي +/− انحراف معياري	15.713 +/− 9.075		
المجال	38 −0		

أما بالنسبة ل ال ESR , CRP , Anti-ds DNA ,c3,C4 فقد تم إجراؤها لدى كلا الغروبين وذلك في الجدول التالي (5) :

	(80)مجموعة الشواهد	**(80)مجموعة المرضى**
ESR (mm/h),mean ±SD	20.00±0.00(0-20)	36.34±18.24(20-72)
CRP (mg/l),median ,range	3±0 (2–6)	7.4 (6–16)
Anti-ds DNA Negative (n, %) Positive(n,%)	 80(100%) 0(0%)	 65(81.25%) 15(18.75%)
C3,median Range	115.50 (96.19–176.20) 95–200	79.50 (45–117.60) 17–190
C4,median (IQR) Range	34.00 (29.00–45.00) 22–6916	22.50 (10.00–34.00) 3–60

*ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C reactive protein, Anti-ds DNA: anti-double stranded DNA, IQR: inter-quartile range, C3: complement 3, C4: complement 4

أما بالنسبة للبيلة البروتينية فقد وجدت لدى 5 مرضى مع عدم فعالية حسب مشعر ال renal SLEDAI > 8 و فعالية مرض SLEDAI > 10

أما عن الشدة التي يراجع بها المريض فقد كان 52(65%)من المرضى يراجعون بقصة ألم شديد جداً، يليلها المراجعون بألم متوسط الشدة بنسبة 14(% 17.5) ، انتهاءً بالمراجعين مع ألم خفيف وهجوع الشدة بنسبة 14(% 17.5) أما مشعر SLEDAI فقد كان 9.075 -/+ 15.713 مع مجال يتراوح بين 0 إلى 38 .

جدول(6) يبين شدة ال SLEDAI :

Percent	Number	
2.5	2	**0**
2.5	2	**2**
3.8	3	**4**
8.8	7	**5**
2.5	2	**6**
10.0	8	**8**
5.0	4	**10**
2.5	2	**11**

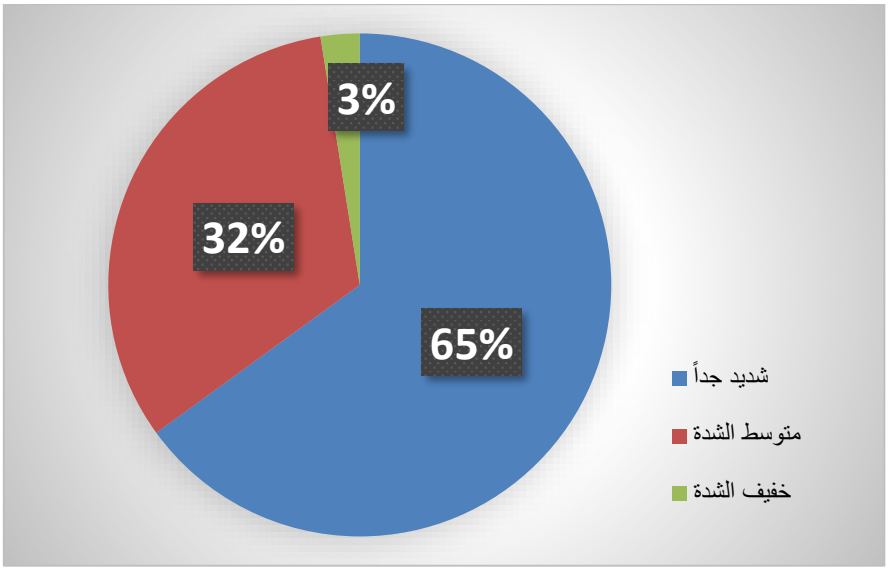
2.5	2	**12**
2.5	2	**14**
1.3	1	**16**
10.0	8	**17**
15.0	12	**18**
10.0	8	**20**
3.8	3	**21**
2.5	2	**24**
1.3	1	**25**
2.5	2	**29**
2.5	2	**30**
2.5	2	**31**
3.8	3	**32**
2.5	2	**38**
100	**80**	**Total**

الجدول التالي (7) : علاقة ال NLR و PLR ratio مع ال SLEDAI Index

	NLR ratio		PLR ratio	
	R	P-value	R	P-value
SLEDAI	0.384	0.000	0.721	0.000

* SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index. NLR: neutrophil to lymphocyte ratio, PLR: platelet to lymphocyte ratio.

وبالحديث عن مشعر SLEDAI فقد كان المتوسط الحسابي 15.713 بانحراف +/− 9.075 وتراوحت بين ال 0، وال 38



المخطط البياني (2)الرسم بالفطيرة لتوزع عينة الدراسة حسب الشدة

هناك علاقة وجدت بين النسبتين و ال ESR وال CRP موضحة في الجدول التالي (8)

	NLR ratio		PLR ratio	
	R	P-value	R	P-value
ESR	0.525	0.001	0.512	0.001
CRP	0.371	0.021	0.361	0.023

العلاقة بين نسبة العدلات إلى اللمفاويات ونسبة الصفيحات إلى اللمفاويات والإصابة الكلوية :

لم نتمكن من تحليل الارتباط بينهما لأنه لا يوجد سوى 10 مرضى لديهم إصابة كلوية مع فعالية (SLEDAI>8) في عينة المرضى مع 70 مريض لديهم إصابة كلوية غير فعالة لذلك ستكون النتائج غير صحيحة . حيث أن المرضى الذين يعانون من إصابة كلوية فعالة كان لديهم (SLEDAI> 10)

العلاج :

لم تكن هناك أدوية في دراستنا . تم استخدام البريدلون بجرعة (8 – 7.5 ملغ / اليوم) و هيدروكسي كلوروكين بجرعة (400 – 200 ملغ / اليوم)وذلك حسب وزن المرضى مع أزاثيوبرين بجرعة 2 ملغ / كغ/اليوم .حيث وجد أن 38 مريضاً من مرضى الذئبة يتناولون الأزاثيوبرين بجرعة تتراوح بين ال 150 –50 ملغ /اليوم وذلك حسب وزن المريض . وهناك 14 مريض يتناولون ميكوفينولات الموفيتيل (500 ملغ مرتين

باليوم) ، وهناك 6 مرضى موضوعون على سيكلوفوسفاميد وريدي (900 – 500 ملغ / شهريا حسب سطح الجسم) ولم يكن لدى أياً من مرضانا أدوية بيولوجية .

تم العثور على بيلة بروتينية في 5 مرضى ممن كانوا يتلقون العلاج ب ميكوفينولات الموفيتيل و سيكلوفوسفاميد بالإضافة إلى وجود إصابة كلوية فعالة لدى 10 مرضى الذين كانوا يتلقون العلاج ب ميكوفينولات الموفيتيل وهناك مريض أصيب بحادث وعائي دماغي يخضع للعلاج ب سيكلوفوسفاميد.

العلاقة بين نسبة العدلات إلى اللمفاويات و نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات والعلاج بالكورتيزون وهيدروكسي الكلوروكين لدى مرضى الذئبة :

لم نستطع دراسة العلاقة لأن جميع مرضانا معالجين بالبريدلون بجرعات مختلفة مع هيدروكسي كلوروكين.

أزاثيوبرين,NLR :(2.221±1.171),(0.40±1.844) ترتيباً لدى مرضى معالجين بالأزاثيوبرين والمرضى الغير معالجين بالأزاثيوبرين

PLR : (11.894±11.774),(1.996±7.414) ترتيباً لدى مرضى معالجين بالأزاثيوبرين والمرضى الغير معالجين بالأزاثيوبرين

لم نجد علاقة واضحة بين مرضى الذئبة المعالجين بالأزاثيوبرين والمرضى الذئبة الغير معالجين بالأزاثيوبرين حيث أن ال NLR ,(P=0.213) و .(P=0.189) PLR .

العلاج ب ميكوفينولات الموفيتيل و سيكلوفوسفاميد:

لم نستطع دراسة العلاقة لأنه يوجد فقط 56/ 14 مريض معالجون ب ميكوفينولات الموفيتيل و 6/56 مريض معالجون ب سيكلوفوسفاميد

الجزء الثاني:

يهدف هذا الجزء من التحليل الإحصائي إلى دراسة العلاقة بين المتغيرات وذلك من خلال استخدام مقياس T-Test بين المتغيرات الكمية:

بدراسة العلاقة بين مشعر SLEDAI وبين نسبة العدلات إلى اللمفاويات لدى الحالات المرضية تبين وجود علاقة إحصائية حيث كانت P-value=0.000 حيث كانت النسب المرتفعة تترافق مع مشعر أعلى

كما تبين وجود علاقة إحصائية بين مشعر SLEDAI وبين نسبة الصفيحات الدموية إلى اللمفاويات حيث كانت P-value=0.000

الفصل الثالث : المناقشة والمقارنة مع الدراسات السابقة :

قد زاد الاهتمام في السنوات الأخيرة بنسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR) ونسبة الصفيحات إلى اللمفاويات (PLR) كمشعرات سهلة وغير مكلفة وسريعة ومنخفضة التكلفة في الأمراض القلبية والضغط والسكري و وفي الأمراض الالتهابية مثل الداء الروماتوئيدي و داء بهجت.

وقد بينت دراستنا التي استمرت على مدى سنتين وشملت (80) مريضاً مصابا بالذئبة الحمامية الجهازية في كل من مشفيي الأسد الجامعي والمواساة الجامعي بدمشق وجود علاقة بين قيمة هاتين النسبتين وومشعر فعالية الذئبة الحمامية الجهازية (SLEDAI) . لأنه كلما زاد مشعر ال (SLEDAI) كانت النسب ترتفع وكلما انخفض المشعر كانت النسب تنخفض .

أما في الدراسات السابقة : في دراسة صينية أجريت بعام 2016 عبارة عن دراسة راجعة شملت 154 مريضاً بالغاً و 151 مريضاً صحيحاً و أجري لكل المرضى و حتى الأصحاء ال NLRو PLR و وجد أن هذه النسب ترتبط مع مرضى الذئبة و تحديداً C-RPو ESRو مشعر SLEDAI بقوة و خاصة لدى مرضى الذئبة الكلوية.[37]

في دراسة صينية بعام 2016 شملت 116 مريض ذئبة غير متلق للعلاج و 136 مريضاً شاهداً حيث وجد أن نسبة NLRو PLR ترتبط بقوة لدى مرضى الذئبة مقارنةً مع الأصحاء أكثر من الشاهد و تحديداً مع مشعر SLEDAI و كانت نسبة الارتباط أقوى لدى مرضى الذئبة الكلوية. [38]

أجريت أيضاً دراسة تركية بعام 2017 و كانت عبارة عن دراسة راجعة للمرضى الذين شخصت إصابتهم بمرض الذئبة منذ عام 2000 إلى عام 2015 حيث شملت الدراسة 108 مريض ذئبة (8 مرضى ذكور،100 مريض من الإناث) متوسط العمر35 عاماً تراوحت أعمارهم من 16 سنة إلى 64 سنة و كان من بينهم 78 مريضاً لديه إصابة كلوية (8 مرضى ذكور، 70 مريضاً من الإناث)،و 30 مريضاً بدون إصابة كلوية كلهم من الإناث و أجري لكل المرضى تحاليل مخبرية من (ESR, C-RP, WBC(N,L,Plt حيث وجد أن نسبة الNLR ترتبط بقوة لدى مرضى الذئبة الكلوية و هناك ارتباط قوي بينها و بين الC-RP لدى مرضى الذئبة الكلوية.[39]

في دراسة صينية أجريت بعام 2019 و كانت عبارة عن مراجعة لعدة دراسات شملت حوالي 14 دراسة حيث كان هناك تسع دراسات تضمنت نسبة العدلات إلى اللمفاويات مع مقارنتها بفعالية الذئبة و ست دراسات عن نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات و قورنت أيضاً مع فعالية الذئبة و وقورنت كلتاهما مع الناس الأصحاء حيث وجد أن كلتا النسبتين ترتبط ارتباطاً كبيراً لدى مرضى الذئبة منه لدى الناس الأصحاء ،و أن كليهما يرتبطان بشكل ايجابي مع مشعر SLEDAI .[40]

في دراسة مصرية بعام 2018 أجريت على 60 مريض ذئبة كلوية و 60 مريض ذئبة بدون إصابة كلوية و 30 مريضاً شاهداً. وجد أن الNLR ترتفع أكثر لدى مرضى الذئبة الكلوية أكثر من الشاهد و ترتبط ال NLR و PLR بقوة مع ال ESR و C –RP و مشعر ال SLEDAI ولا ترتبط مع ال C4 .ووجد أن ال NLR ترتبط لدى مرضى الذئبة الكلوية مع ال يوريا والكرياتينين و وال Anti ds–DNA في حين أن ال PLR ترتبط مع ال Anti ds–DNA بقوة .[41]

وهناك دراسة صينية أجريت بعام ال 2021 شملت 186مريض ذئبة شبابية Jsle حيث وجد أن نسبة ال NLR ترتبط بقوة مع التهاب المصليات و C4, C3مقارنة مع المرضى بدون التهاب المصليات أما نسبة ال PLR فارتبطت بقوة مع التظاهرات الجلدية والمفصلية والدموية مقارنة مع المرضى بدون تظاهرات جلدية ومفصلية ودموية وقد لوحظ أن نسبة ال PLRترتبط بقوة مع أضداد Smith [42]

المحددات والمعوقات :

إن العينة المدروسة مأخوذة من مشفيين جامعيين في دمشق وهي لا تمثل بالضرورة كل المرضى في سورية. وقد تأثرت دراستنا بعدة نواح فقد درس مرضى الذئبة في سورية فقط، وهذا يستدعي إجراء المزيد من الدراسات العلمية لتشمل الأعراق المختلفة كافة حيث أظهرت الدراسات تأثيراً واضحاً لاختلاف العرق على قيمة النسبتين وذلك لنتمكن من الوصول إلى نتائج أكثر موثوقية وأكثر فائدة سريرية .إن قيمة الكريات البيض والصفيحات تتأثر بالعديد من الأدوية المستخدمة في علاج الذئبة ولم نتمكن من دراسة عدد كاف من المرضى الذين لم يتلقوا أي علاج معدل لسير المرض كالسيكلوفوسفاميد الذي أظهرت الدراسات الحديثة تأثيره المثبط لنقي العظم كما أننا لم ندرس تأثير مدة المرض على الكريات البيضاء والصفيحات كما أننا لم نفصل بين مرضى الذئبة الذين لديهم إصابة كلوية ومرضى الذئبة الذين ليس لديهم إصابة كلوية .

الخلاصة والمقترحات :

أظهرت دراستنا وجود ترابط بين هاتين النسبتين ودرجة فعالية المرض مقدرة بمشعر ال (SLEDAI) لدى مرضى الذئبة ولدى الشواهد لذلك من الممكن النظر إلى نسبتي (NLR) و (PLR) كمشعرات للتعبير عن فعالية الذئبة. ولكن نحن بحاجة إلى إجراء المزيد من الدراسات الشاملة للأعراق المختلفة وذلك من أجل تعميم النتائج .

الباب الثالث المراجع:

1. GARY S. FIRESTEIN, RALPH C. BUDD , SHERINE E. GABRIE , et al. KELLEY & FIRESTEIN'S Textbook of Rheumatology 2021(p1329)

2 MARC C. HOCHBERG, ELLEN M. GRAVALLESE , ALAN J. SILMAN et al. .Rheumatology 2019. (p 1104) MARC

3. Jeffrey S. Alderman, Johnathan A. Bernard , Christopher Burns et al . CURRENT Diagnosis & Treatment Rheumatology 2020 (P178).

4. I zmirly PM, Wan I, Sahl S, et al.: he incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in New York County (Manhattan), New York: he Manhattan Lupus Surveillance ProgramArthritis Rheumatol 69(10):2006–2017, 2017

5. Anum Fayyaz, Ann Igoe , Biji T et al. LUPUS SCIENCE MEDICINE

Haematological manifestations of lupus 2015 ;2;18

https://doi.org/10.1136/lupus-2014-000078

6.Rees F, Doherty M, Grainge M, Davenport G, Lanyon P, Zhang W. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999–2012. Ann Rheum Dis. 2016;75:136–141

7. W ebb K, Peckham H, Radziszewska A, et al.: Sex and pubertal diferences in the type 1 interferon pathway associate with both X chromosome number and serum sex hormone concentration Front Immunol 9:3167, 2018.

8. Rubin RL. Drug-induced lupus. Expert Opin Drug Saf. 2015;14:361–3.

9. B arrat FJ, Meeker T, Gregorio J, et al.: Nucleic acids of mammalian origin can act as endogenous ligands for Toll-like receptors and may promote systemic lupus erythematosus, J Exp Med 202(8):1131–1139, 2005

10. Laurent Arnaud · Ronald van Vollenhove, Advanced Handbook of Systemic Lupus Erythematosu, 2018(p41).

11. M ahmoud K, Zayat A, Vital EM: Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus, Curr Opin Rheumatol29(5):486–492, 2017

12. G ladman DD, Dhillon N, Su J, et al.: Osteonecrosis in SLE prevalence, patterns, outcomes and predictors, Lupus 27(1):76–81, 2018.

13. M ok CC, Kwok RC, Yip PS: Efect of renal disease on the stan dardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus, Arthritis Rheum 65(8):2154–2160,2013.

14 . Brendan Antiochos , Adam Berlinberg,et al.. Absolute Rheumatology Review.2020 (p152)

15. Hanly JG, Su L, Urowitz MB, et al. A longitudinal analysis of outcomes of lupus nephritis in
an international inception cohort using a multistate model approach. Arthritis Rheumatol.
2016;68:1932–194

16. Mikdashi JA. Altered functional neuronal activity in neuropsychiatric lupus: A systematic
review of the fMRI investigations. Semin Arthritis Rheum. 2016;45:455–46

17. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus
International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum. 2012;64:2677–268

18. Zhao J, Bai W, Zhu P, et al. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry VII: prevalence and clinical significance of serositis in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2016;25:652–662

19. Anum Fayyaz,1,2,3 Ann Igoe ,et al. Haematological manifestations of lupus Lupus Science & Medicine 2015;2:e000078. doi:10.1136/lupus-2014-000078.

20. Martin Aringer, 1 Karen Costenbader,2 David Daikh,et al,European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus 2019. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214819

.21. Lhakum P, Kasitanon N, Sivasomboon C, Wangkaew S, Louthrenoo W. Deforming
Arthropathy in Thai Patients With Systemic Lupus Erythematosus. J Clin Rheumatol. 2016;22:1

22. Mackay, Meggan[a]; Tang, Chris C.[b]; Vo, An. Advanced neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Current Opinion in Neurology: June 2020 - Volume 33 - Issue 3 - p 353-361 doi: 10.1097/WCO.0000000000000822

23. Martin Aringer.Journal Of Autoimmunity, Inflammatory markers in systemic lupus erythematosus.June 2020, 102374, https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102374

24. S-C Bae, H-K Koh, D-K Chang,et al.SAGE Journal, Reliability and validity of systemic lupus activity measure-revised (SLAM-R) for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus, June 1, 2001, https://doi.org/10.1191%2F096120301678646146

25. , W Bencivelli, C Vitali,et al.SAGE Journal, The validity of the ECLAM index for the retrospective evaluation of disease activity in systemic lupus erythematosus , July 1, 2000. https://doi.org/10.1191%2F096120300678828640

26. JUANITA ROMERO-DIAZ, , DAVID ISENBERG, et al.HHS PUPLIC ACCESS , Measures of Adult Systemic Lupus Erythematosus, 2013 Oct 30. https://dx.doi.org/10.1002%2Facr.20572

27. . CLAIRE‘BOMBARDIER, DAFNA D. GLADMAN, et al.Arthritis Rheum. DERIVATION OF THE SLEDAI A Disease Activity Index for Lupus Patients 1992 june;35(6):630-40 https://doi.org/10.1002/art.1780350606

28. *Marta Mosca MD, Stefano Bombardieri MD,*et al ,Mosby, Assessment of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus 2007, Pages 19-2

. article/pii/B9780323044349500075. .https:

29. Myrto Kostopoulou, Alessia Alunno,et al. update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus 2019

doi:10.1136/annrheumdis-2019-215089.

30. C Ponticelli 1 , G Moroni,Taylor ,Francia ,online Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). Pages 411-419, 02 Dec 2016. https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1269168

31.M Martin 1 , A Guffroy,et al. Elsevier SAS, Systemic lupus erythematosus and lymphopenia: Clinical and pathophysiological features,2017, https://doi.org/10.1016/j.revmed.2017.01.005

32 , Sabine Arve, Petrus Linge ,et al .Fronteirs Of Immunology, Neutrophils—Important Communicators in Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome 22 November 2019 | https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02734

33. Somnath Maitra, Sasmit Roy,et al.Cureus, Thrombocytopenia: A Diagnostic Dilemma and Incidental Detection of Systemic Lupus Erythematosus September 11, 2020 DOI: 10.7759/cureus.10375

34 Andres PrelNature Reviews RheumatologyActivation of mTOR (mechanistic target of rapamycin) in rheumatic diseases12, pages 169-182 (2016),. http://refhub.elsevier.com/S1567-5769(19)31670-4/h0120

35. M. Sunbul, et al., Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension, Clin. Exp. Hypertens (2014) 217–221 .

36. Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T, Yang M, Fu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were usefulmarkers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. Mod Rheumatol 2016;26:372-6.

37. Baodong Qin*, Ning Ma*,et al Mod Rheumatol. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio(PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients 2016; 26(3):372–376 DOI: 10.3109/14397595.2015.1091136

38. Yunxiu Wu , Yanjuan Chen ,et al, International Immunopharmacology, Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio(PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus 5 April 2016. http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2016.04.006

39. Ata Bora AYNA,1 Sel i me ERMURAT,et al. Arch Rheumatol, Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume as Inflammatory Indicators in Systemic Lupus Erythematosus Nephritis 2017;32(1): 21-25. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2017.5886

40. Lisha Ma, Aiping Zeng, et al,International Immunopharmacology, Neutrophil to T lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with systemic lupus erythematosus and their correlation with activity: meta-analysis. September 2019. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105949.

41. Wafaa M Soliman , Nahed M Sherif,et al. Rheumatology Clinic, Neutrophil to T lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with systemic lupus erythematosus :Relation with disease activity and lupus nephritis . ttps://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.07.008

42. Wengen Li 1 , Sudong Liu , et al,APM , Neutrophil-to-lymphocyte ratios and platelet-to-lymphocyte ratios in juvenile systemic lupus erythematosus: correlation with disease manifestations, 2021, Doi: https://doi.org/10.21037/apm-21-1995

الباب الرابع : الملاحق :

الموافقة المستنيرة:

ستجرى دراسة عن العلاقة بين نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات ونسبة العدلات إلى اللمفاويات وبين فعالية الذئبة الحمامية الجهازية في مستشفى المواساة الجامعي ومستشفى الأسد الجامعي.

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء الاستبيان الخاص بالبحث ستسحب عينة دم من أجل معايرة الصفيحات واللمفاويات والعدلات والمعلومات ضرورية من أجل متابعة حالتكم الصحية وهذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها ، سيرمز المشاركون والمشاركات (إعطاء أرقام لهم دون ذكر أسماء) كما أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض قصداً و بغير قصد.

أود أن أشير إلى أن المشارك لن يحصل على أية تعويضات أو مقابل مادي ، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات ، و سينال المريض حقه من العناية الطبية اللازمة لذا المشاركة ليست إلزامية ولكم الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولكم حق الانسحاب متى شئتم فمن رغب بالمشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل الاستمارة.

الموافقة على المشاركة :

لقد قرأت هذه الاستمارة وأوافق طوعا على الاشتراك في هذا البحث كمشارك وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة ، كما املك حق الانسحاب في أي وقت أشاء وأن ذلك لن يعرضني لأي ضرر وعليه أوقع .

الرقم المتسلسل للمشارك .....

الاسم.....

التوقيع.....

التاريخ.....

استمارة استبيان البحث :

العنوان : NLR و PLR كمؤشر لفعالية المرض عند مرضى الذئبة الحمامية الجهازية.

استمارة استبيان المرضى المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية :

الرقم : الاسم: العمر: الجنس: رقم بطاقة العيادة:

قيمة ال SLEDAI :

فعالية المرض :

Lymph :

Neut :

نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات PLR :

نسبة العدلات إلى اللمفاويات NLR :

Background:

Systemic Lupus Erythematosus is an autoimmune disease . It affects about (1 – 10) persons / 100.000 people annually ,it is impacted all over the organ .

The goal of treatment in Systemic Lupus Erythematosus is to achieve remission or low efficacy of the disease ,to reduce the incidence of complications and morbidity . For that goal , the activity of the disease should be determined . This study aims to use the ratio of platelets to lymphocytes ratio and neutrophils to lymphocytes ratio as new index .

There are several biomarkers ,e.g ESR, CRP and Anti ds-DNA , used to evaluate the activity of the disease , as they are cheap and available and could be doing routinely

Objectives :

The percentage of platelets to lymphocytes ratio and neutrophils to lymphocytes ratio are considered new biomarkers to determine the activity of the disease in a sample of patients with Systemic Lupus Erythematosus in the university hospitals in Damascus , and comparing them to a healthy group .

Materials and Methods :

We studied 80 patients with Systemic Lupus Erythematosus who visited Al – Moussat and Al – Assad Hospitals in Damascus with group of healthy people , that including about 80 people within Cross- Sectional /Case –Control Study , we have compared patients NLR and PLR to those of healthy people. We have also compared these ratio to SLEDAI Index.

Patients are departed into three groups according to the avtivity of gthe disease index including remission with low activity , medium activity and high activity.

Data were analysed by analysis programme SPSS 25 .Variable statical 0.05 was considered as very important .

Result :

The study sample has been divided by age . The average age of patients was 30.49 by standard deviation 10.979, while the average age of healthy people was 44,54 by standard deviation13.71

For gender ,in the patients group the female was 90%and male was 10%, where in the healthy people , the female was 85% and male was 15 %.

The relationship between The SLEDAI Index and neutrophils to lymphocytes ratio appears statistical relationship which it is the P−value=0.000, where the high percentages accompany with high index. As well between The SLEDAI Index and the platelets to lymphocytes ratio , which it is the P−value=0.000

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of medicine

Internal Medicine Department

Platelets – Lymphocytes Ratio and Neutrophils – Lymphocytes Ratio As Disease Activity Parameters For Patients With Systemic Lupus Erythematosus

Adissertation submitted in partial fulfillment of the requirement for

The degree of Master in Rheumatology

By

Safaa Abd Alhadi

Supervisor

Prof.Maysoun kudsi

2022 AD