الجمهوريّة العربيّة السّوريّة

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة دمشق

كليّة الطّب البشريّ

قسم الأمراض الباطنة

التّرابط بين مشعر تباين توزّع الكريّات الحمر ودرجة فعاليّة المرض عند مرضى الدّاء الرّوماتوئيدي

بحث علمي أعدّ لنيل شهادة الدّراسات العليا التّخصصيّة في أمراض الجهاز الحركي

إعداد طالب الدّراسات العليا

أغيد اسامة عزيز

إشراف

الأستاذة الدكتورة ميسون قدسي

2022 م

قرار لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة(Approval Page)

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

1. أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أوالأطروحة أو جزء منها نصا أومضمونا خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2. أنه لايوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل علمي آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

إلى كلّ من كان لي سنداً وداعماً...

إلى **أمّي** الّتي يعجز الكلام عن شكرها...

إلى **روح أبي** الّذي كان وما يزال القدوة والأمان ...

إلى **أختي** داعمتي ورفيقتي في كلّ الأوقات....

إلى **صهري** السّند والدّاعم المستمرّ.....

إلى **شريكة المستقبل والحاضر** نور...

إلى **أصدقائي وأحبّائي وأقاربي** الّذين كانوا مصدراً للتّفاؤل والنّجاح...

إلى **أساتذتي** الّذين لهم كلّ الفضل في نجاحي...

إلى أستاذتي المعطاء ميسون قدسي الّتي كانت ولاتزال الدّاعم في إنجاز هذا البحث وفي الإجابة برحابة صدر عن جميع استفساراتي العلميّة والعمليّة...

فهرس المحتويات:

فهرس الجداول.....**7**

فهرس الأشكال.....**8**

قائمة الاختصارات.....**9**

الملخّص.....**10**

الجزء التّمهيديّ.....**11**

المقدّمة.....11

المشكلة البحثيّة والتّساؤلات.....11

هدف البحث وأهمّيّته.....12

حدود البحث 12

الدّراسات السّابقة 12

مناهج البحث وأدواته وطريقة العمل.....13

مكوّنات البحث.....15

الباب الأوّل: القسم النّظريّ.....**16**

الفصل الأوّل: مقدّمة عن الدّاء الرّوماتوئيدي.....16

الأسباب والآليّة الإمراضيّة للدّاء الرّوماتوئيدي.....17

وبائيّات الدّاء الرّوماتوئيدي.....25

الفصل الثّاني: التّظاهرات السّريريّة للدّاء الرّوماتوئيدي.....25

تشخيص الدّاء الرّوماتوئيدي.....27

تقييم فعاليّة الدّاء الرّوماتوئيدي.....29
علاج الدّاء الرّوماتوئيدي.....31
الفصل الثّالث: مشعر تباين توزّع الكريّات الحمراء.....33
علاقة مشعر تباين توزّع الكريّات الحمراء مع الأمراض المناعيّة الذّاتيّة.....35
علاقة مشعر تباين توزّع الكريّات الحمراء مع الدّاء الرّوماتوئيدي ومراجعة مفصّلة للدراسات السابقة حول الموضوع 36

الباب الثّاني: القسم العمليّ.....42
الفصل الأوّل: هدف البحث وطريقة إجرائه.....42
الفصل الثّاني: نتائج البحث.....46
الفصل الثّالث: مناقشة النّتائج و المقارنة مع الدّراسات العالميّة.....64
المحدّدات والمعوّقات.....67
الخاتمة والمقترحات.....67
الباب الثالث: المراجع.....68
الباب الرّابع: الملاحق.....73
الملخّص باللّغة الإنكليزيّة.....76

فهرس الجداول:

الجدول رقم(1): مقاييس فعاليّة الداء الروماتوئيدي الموصى بها من قبل الكليّة الأمريكيّة للروماتيزم و القيم الحديّة لكلّ منها.....30

الجدول رقم(2): معايير الجمعيّة الأوروبيّة ضدّ الرّوماتيزم و الكلّيّة الأمريكيّة لأمراض المفاصل لتصنيف الدّاء الرّوماتوئيدي عام 2010.....43

الجدول رقم(3): توزّع العيّنة بحسب المشفى.....46

الجدول رقم(4): يوضّح متوسّط العمر ومتوسّط (RDW) ومتوسّط خضاب الدّم (HB) لدى عيّنة الشواهد و المرضى في كلا المشفيين.....46

الجدول رقم(5): توزّع عيّنة الشّواهد بحسب الجنس.....47

الجدول رقم(6):توزّع عيّنة الدّراسة بحسب المشفى والجنس.....47

الجدول رقم(7): توزّع عيّنةالدّراسة بحسب المشفى ومتوسّط الخضاب.....48

الجدول رقم(8): توزّع عيّنة الدّراسة بحسب المشفى وقيمة مشعر الفعاليّة(DAS28-ESR).....48

الجدول رقم(9): توزّع عيّنة الدّراسة في المشفيين بحسب قيم(RDW) وفعاليّة المرض.....51

الجدول رقم(10): توزّع عيّنة المرضى بحسب درجة فعاليّة المرض.....52

الجدول رقم(11): الدّلالات الإحصائيّة للعلاقة بين (RDW) مع فعاليّة المرض لمجموعة فقر الدم في مشفى المواساة.....53

الجدول رقم (12): علاقة الارتباط بين(RDW) ومشعر الفعاليّة (DAS28-ESR) عند عيّنة فقر الدّم في مشفى المواساة.....54

الجدول رقم(13): الدّلالات الإحصائيّة للعلاقة بين (RDW) وشدّة فعاليّة المرض في مجموعة مرضى المواساة الّذين ليس لديهم فقر دم.....55

الجدول رقم(14): العلاقة بين(DAS28-ESR) و(RDW) في مجموعة مرضى المواساة أسوياء الخضاب.....56

الجدول رقم(15): الدّلالات الإحصائيّة للعلاقة بين (RDW) وفعاليّة المرض عند مجموعة المرضى الّذين لديهم فقردم في مشفى الأسد الجامعي.....57

الجدول رقم(16): العلاقة بين(DAS28–ESR) و(RDW) عند مجموعة مرضى الأسد الجامعي الّذين لديهم فقردم.....58

الجدول رقم(17): الدّلالات الإحصائيّة للعلاقة بين (RDW) مع فعاليّة المرض في مجموعة مرضى الأسد لجامعي الّذين ليس لديهم فقر دم.....59

الجدول رقم(18): العلاقة بين DAS و RDW في مرضى الأسد الجامعي الّذين ليس لديهم فقر دم.....60

الجدول رقم(19):الدّلالات الإحصائية لاختبار الفروق بين قيم (RDW) بين مجموعة المرضى والشّواهد في مشفى المواساة.....61

الجدول رقم(20):الدّلالات الإحصائيّة لاختبار الفروق بين قيم RDW بين مجموعة المرضى والشّاهد مشفى الأسد الجامعي.....62

فهرس الأشكال:

الشكل رقم(1): الآليّة الإمراضيّة للدّاء الرّوماتوئيدي.....21

الشّكل رقم(٢): نسب المرضى بحسب الأدوية المستخدمة في عيّنة مشفى الأسد.....49

الشّكل رقم(٣): نسب المرضى بحسب الأدوية المستخدمة في عيّنة مشفى المواساة.....50

الشّكل رقم(٤): نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث.....73

الشّكل رقم(٥): نموذج الاستمارة الّتي استخدمت في البحث.....74

قائمة الاختصارات:

RA	Rheumatoid arthritis
MRI	Magnetic resonance imaging
DNA	Deoxyribonucleic acid
TNF-α	Tumor necrosis factor- alpha
RDW	Red Blood Cells Distribution Width
MMPs	Matrix metalloproteinases
ACR	The American College of Rheumatology
EULAR	The European League Against Rheumatism
ESR	Erythrocyte sedimentation rate
Hb	Haemoglobin
CT	Computed tomography
RF	Rheumatoid Factor
Anti CCP	Anti Cyclic Citrullinated Protein
ACPA	Anti Citrullinated Protein Antibodies
CRP	C-Reactive Protein
RNA	Ribonucleic acid
PDCs	Plasmacytoid Dendritic Cells
DAS28	Disease Activity Score 28 joints
DMARDs	Drug Modifying Anti Rheumatic Drugs
bDMARDS	Biologic DMARDs
TsDMARDs	Target synthetic DMARDs
CsDMARDs	Conventional synthetic DMARDs
JAKi	Janus Kinase Inhibitors

الملخّص:

خلفيّة البحث : أظهرت عدّة دراسات حديثة وجود علاقة بين فعاليّة العديد من الأمراض الالتهابيّة المزمنة بما فيها الدّاء الرّوماتوئيدي ومشعر تباين توزّع الكريّات الحمر(RDW) .كما بين درجة فعاليّة الدّاء الرّوماتوئيدي و قيمة (RDW).

هدف البحث: دراسة العلاقة بين مشعر تباين توزّع الكريّات الحمر (RDW) ودرجة فعاليّة المرض عند عيّنة من مرضى الدّاء الروماتوئيدي في المشافي الجامعيّة بدمشق والمقارنة مع مجموعة شواهد أصحّاء.

المواد وطرائق البحث: تمّ إجراء دراسة مقطعيّة مستعرضة/حالة شاهد مع دراسة حالة–شاهد على 135 مريضاً مشخّصاً لهم داء روماتوئيدي، ومجموعة شواهد أصحّاء مؤلّفة من 135 شخصاً من مراجعي المشافي الجامعيّة بدمشق. حيث تمّ مقارنة قيمة (RDW) بين مجموعتي المرضى والشّاهد، كما تمّ مقارنة قيمة (RDW) عند المرضى مع مشعر فعاليّة المرض وذلك بعد تقسيمهم حسب مشعر الفعاليّة(DAS28–ESR) الى أربعة مجموعات:هجوع وفعاليّة خفيفة وفعاليّة متوسّطة وفعاليّة شديدة. وقد تمّ تحليل البيانات باستخدام برنامج التّحليل الإحصائيّ(SPSS) النّسخة رقم(24) واعتبار المتغيّر ذا أهمّيّة إحصائيّة عندما تكون قيمة مستوى الدّلالة(P–Value) أصغر من (0.05).

النّتائج: كان متوسّط العمر لكلّ من المرضى والشّواهد في مشفى المواساة (44.5±13.87) و(41.40±16.41) سنة على التّرتيب و(P–Value=0.249)، بينما كان متوسّط أعمار المرضى والشّواهد في مشفى الأسد(49.7±15.57) و(50.7±9.78) سنة على التّرتيب و(P–Value=0.657).وكانت قيمة(RDW) أعلى بشكل مهمّ إحصائيّاً عند مجموعة مرضى مشفى الأسد(16.6±1.78%) مقارنة بمجموعة شواهد مشفى الأسد(13.55±0.51%) و(P–Value≤0.0001).بالإضافة إلى كون قيمة(RDW) عند مرضى مشفى المواساة (15.6±2.54%) أعلى بشكل مهمّ من شواهد مشفى المواساة(13.55±1.08%) و(P–Value≤0.0001).وقد أظهرت الدّراسة وجود علاقة ارتباط إيجابيّ بشكل مستقلّ عن وجود فقر الدّم بين قيمة (RDW) ومشعر فعاليّة المرض.

الخلاصة: إنّ قيمة (RDW) تكون مرتفعة بشكل واضح عند مرضى الدّاء الرّوماتوئيدي مقارنةً بالأصحّاء، ومن الممكن أن يستخدم (RDW) كمشعر للتّنبّؤ بفعاليّة الدّاء الرّوماتوئيدي بشكل مستقلّ عن وجود فقر دم مرافق عند المريض.

الكلمات المفتاحية مشعر تباين توزّع الكريّات الحمر ،التهاب المفاصل الرّوماتوئيدي.

الجزء التّمهيديّ:

المقدّمة:

يعدّ التهاب المفاصل الرّوماتوئيدي من أشيع الأمراض الالتهابيّة المناعيّة الذّاتيّة الجهازيّة الّتي تصيب المفاصل الزّليليّة و العديد من الأعضاء والأنسجة الأخرى .

كما يعدّ مشعر تباين توزّع الكريّات الحمر(RDW) جزءاً من تحليل تعداد الدّم الكامل (CBC) الّذي يتمّ طلبه في أغلب مراجعات المرضى الّذين لديهم داء روماتوئيدي.حيث يعبّر (RDW) عن تباين حجوم الكريّات الحمراء الجائلة في الدّم ويتمّ حسابها عن طريق محلّل الدّم الآليّ ويستخدم مع مناسب الكريّات الحمراء في التّشخيص التّفريقيّ لفقر الدّم صغير المناسب للتّمييز بين فقر الدم بعوز الحديد عن فقر الدم في سياق التلاسيميا.

إنّ تقدير شدّة التهاب المفاصل يعتبر من الأمور المهمّة الّتي توجّه الطّبيب لنوع العلاج عند البدء ومراقبة الاستجابة بعد بدء العلاج وتعديل الجرعات العلاجيّة، وقد تطوّرت العديد من المقاييس المستخدمة لتقدير فعاليّة الدّاء الرّوماتوئيدي، حيث اعتمد بعضها على تقدير المريض لشدّة مرضه بينما يعتمد بعضها على تقدير الفاحص لشدّة المرض، كما تتضمّن معظم مقاييس الفعاليّة أحد المشعرات الاتهابيّة كسرعة التّثقّل أو البروتين الارتكاسيC.

وقد تزايد الاهتمام بمشعر تباين توزّع الكريّات الحمر(RDW) حيث أظهرت العديد من الدّراسات الحديثة وجود علاقة بين ارتفاع قيمة (RDW) و فعاليّة العديد من الأمراض الالتهابيّة والمناعيّة الذاتيّة بما فيها الدّاء الرّوماتوئيدي، وبناءً على هذه العلاقة فقد اقترحت عدّة دراسات إمكانيّة استخدامه كأحد المشعرات للتنبّؤ بفعاليّة الدّاء الرّوماتوئيدي.

المشكلة البحثيّة :

يعدّ مشعر تباين توزّع الكريّات الحمر(RDW) تحليلاً سريعاً ومنخفض التّكلفة، وقد أظهرت عدّة دراسات عالميّة دوراً واعداً لهذا المشعر في تقييم فعاليّة الدّاء الرّوماتوئيدي والتّنبؤ بالحدثيّة الالتهابيّة. ، وقد أوصت معظم الدراسات بإجراء دراسات تشمل الأعراق المختلفة وذلك بسبب اختلاف النتائج بين الأعراق المختلفة، وبناءً على ما سبق فقد تمّ تصميم هذه الدّراسة لتقييم وجود علاقة بين قيمة (RDW) وفعاليّة الدّاء الرّوماتوئيدي عند عيّنة من المرضى السّوريّين، ممّا يمكّن في حال إثبات وجود هذا التّرابط من استخدام هذا المشعر كوسيلة إضافيّة سهلة وسريعة للتنبؤ بفعاليّة المرض.

التّساؤلات:

هل تختلف قيمة مشعر تباين توزّع الكريّات الحمر(RDW) بين مرضى الدّاء الرّوماتوئيدي والأشخاص الأصحّاء؟ وهل يوجد علاقة بين قيمة (RDW) وفعاليّة الدّاء الرّوماتوئيدي؟ وماهو نوع هذه العلاقة إن وجدت؟ وهل يمكن استخدام (RDW) كمشعر مخبريّ للتّنبّؤ بفعاليّة المرض؟

هدف البحث وأهمّيّته:

يهدف هذا البحث إلى مقارنة قيمة (RDW) بين مجموعة مرضى مشخّص لهم التهاب مفاصل روماتوئيديّ من المراجعين والمقبولين في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيّين في سورية ومجموعة شواهد أصحّاء من مرافقي المرضى، بالإضافة إلى دراسة وجود علاقة ارتباط بين قيمة (RDW) من جهة وفعاليّة المرض مقدّرةً باستخدام مشعر الفعاليّة (DAS28–ESR) من جهة أخرى وذلك عند عيّنة المرضى في كلا المشفيين.

وتكمن أهمّيّة هذه الدّراسة في كونها أوّل دراسة يتمّ إجراؤها في سورية حول هذا الموضوع، وفي حال إثبات العلاقة بين (RDW) وفعاليّة المرض فقد يكون من الممكن استخدام (RDW) كمشعر متوفّر وغير مكلّف وسريع الإجراء للتنبّؤ بفعاليّة المرض.

حدود البحث:

إنّ العيّنة المدروسة مأخوذة من مشفيين جامعيّين في دمشق وهي لا تمثّل بالضّرورة كلّ المرضى في سوريا،كما أنّه لم يتمّ دراسة العلاقة عند عدد كاف من المرضى الّذين لم يتلقّوا أيّ علاج معدّل لسير المرض و بالتّالي لا يمكننا تحييد دور الأدوية الّذي قد يؤثّر في قيمة(RDW)، بالإضافة إلى عدم تحييد العوامل الّتي قد تؤثّر في قيمة (RDW) كوجود أعواز فيتامينات كعوز فيتامين (B9–B12) وعوز الحديد.

الدّراسات السّابقة:

قد تمّت دراسة العلاقة بين الدّاء الروماتوئيدي وفعاليّته وقيمة (RDW) في العديد من الدّراسات خلال السّنوات العشرة الأخيرة. حيث أظهرت دراسة أجراها Lippi G وزملاؤه عام 2009 في إيطاليا وجود علاقة مستقلّة بين (RDW) و(CRP) و(ESR) بعد تحييد عدّة عوامل كفقر الدّم والعمر والجنس. (صفحة 36)

وفي دراسة أجراها Rodríguez-Carrio J وزملاؤه عام 2015 في إسبانيا بيّنت أنّ قيمة(RDW) قد تكون مؤشّراً للفعاليّة عند مرضى الرّوماتوئيد.(صفحة 38)

كما أظهرت دراسة أجراها Tecer وزملاؤه في تركيّا عام 2016 وجود ترابط إيجابيّ بين قيمة(RDW) ومشعر الفعاليّة(DAS28) ودرجة الألم عند مرضى الرّوماتوئيد.(صفحة 39)

وفي عام 2017 أجرى Gabriel HORTA-BAAS وزملاؤه في المكسيك دراسة بيّنت أمكانيّة استخدام (RDW) لتمييز الأعراض المفصليّة الالتهابيّة عن غير الالتهابيّة.(صفحة 38)

كما أظهرت دراسة He Y وزملاؤه في الصّين أنّ قيمة (RDW) تكون أعلى عند مرضى الرّوماتوئيد من مرضى الدّاء التّنكّسيّ ومن الممكن أن تستخدم لتقييم الفعاليّة عند مرضى الرّوماتوئيد.(صفحة 40)

وفي عام 2018 أظهرت الدّراسة التّركيّة الّتي أجراها Koca وزملاؤه أن (RDW) قد يكون مشعراً لتشخيص ومتابعة وتحديد شدّة التهاب المفاصل الرّوماتوئيديّ.(صفحة 39)

وقد أظهرت دراسة مصريّة أجراها Atwa ET وزملاؤه عام 2021 أنّ (RDW) قد يكون مشعراً أفضل من سرعة التّثّقل و(CRP) في تقييم فعاليّة المرض عند مرضى التهاب المفاصل الرّوماتوئيديّ.(صفحة 41)

في حين أظهرت عدّة دراسات نتائج مخالفة، كالدّراسة الّتي أجراها Lin F وزملاؤه في الصّين عام 2015 والّتي أظهرت عدم وجود ترابط بين (RDW) والمشعرات الالتهابيّة عند مرضى الروماتوئيد. (صفحة 37).

ويضاف إليها دراسة AL-Rawi ZS وزملاؤه عام 2018 في العراق الّتي أظهرت أنّ قيم (RDW) كانت أعلى بشكل مهمّ عند مجموعة مرضى الرّوماتوئيد مقارنة بالشّواهد الأصحّاء،بينما أظهرت عدم وجود علاقة بين (RDW) ومشعر الفعاليّة عند مجموعة المرضى.(صفحة 40)

كما بيّنت دراسة Remalante PPM وزملائه في الفيليبّين عام 2020 عدم وجود ترابط إيجابيّ بين قيمة(RDW) ومشعر فعاليّة التهاب المفاصل الرّوماتوئيديّ (DAS28-ESR).(صفحة 41)

مناهج البحث وأدواته وطريقة العمل:

تمّ جمع العيّنات بين عامي 2019 و2021 في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيّين وذلك بتدوين بيانات المرضى والشّواهد اللّازمة وفق استبيان خاصّ بدراستنا المقطعيّة المستعرضة/ حالة-شاهد، وذلك بعد أخذ الموافقة المستنيرة من المشاركين.

وقد شملت الدّراسة 135 مريضاً مشخّصاً لهم التهاب مفاصل روماتوئيديّ سابقاً أو عند الدّخول في الدّراسة بغضّ النّظر عن مدّة المرض و العلاجات المستخدمة وذلك وفقاً لمعايير التّصنيف لالتهاب المفاصل الرّوماتوئيدي حسب الكلّيّة الأمريكيّة لأمراض المفاصل والجمعيّة الأوروبيّة ضدّ الروماتيزم في عام 2010.[40]

كما شملت 135 شخصاً أصحّاء بالاستجواب والفحص السّريريّ من مرافقي المرضى. كما قد تمّ استبعاد المرضى الحوامل أو في الفترة بعد الولادة والمرضى الّذين أعمارهم تحت 16 سنة و المرضى الّذين لديهم مرض التهابيّ مناعيّ ذاتيّ آخر أوداء سكريّ معروف مسبقاً أو قصور كلويّ أومرض كبديّ مزمن أو مرض دمويّ معروف أوسرطانات أوالّذين نقل لهم مشتقّات دمويّة خلال الستّة أشهر السّابقة .

وقد خضع جميع المرضى المشاركين في البحث لتقييم سريريّ ومخبريّ:

التّقييم السّريريّ: شمل أخذ قصّة سريريّة مفصّلة وتوثيق المعلومات التّالية: العمر والجنس والعادات الحاليّة وظروف تشخيص المرض والشّكوى المفصليّة الحاليّة والأدوية المستخدمة والسوابق الجراحيّة والمرضيّة . كما تمّ إجراء فحص سريريّ عام وفحص دقيق للجّهاز المفصليّ وتوثيق عدد المفاصل المؤلمة وعدد المفاصل المتورّمة وتقييم المريض الذّاتي لحالة صحّته العامّة باستخدام المقياس التّمثيليّ البصريّ(Visual analogue scale).

التّقييم المخبريّ: حيث تمّ سحب دم وريدي لجميع المرضى وعددهم 135 مريضاً وإجراء تحاليل (ESR—CRP–CBC) وذلك عن طريق الأجهزة الموجودة في مخبريّ مشفيي الأسد و المواساة الجامعيّين. وتمّ سحب تحليل (CBC) فقط للشّواهد الأصحّاء.

إنّ قيمة (RDW) الطّبيعيّة كانت بين (11.5– 14.5%) حسب مخبر مشفى الأسد وبين (11–16%) حسب مخبر مشفى المواساة بينمايعتبر المجال المرجعيّ العالميّ (11%–15.5)

وبعد الانتهاء من الخطوات السّابقة تمّ تقسيم المرضى الى أربعة مجموعات حسب مشعر(DAS28–ESR) كالتّالي: مجموعة المرضى ذوو الفعاليّة المرتفعة (DAS28>5.1) و مجموعة المرضى ذوو الفعاليّة المتوسّطة(DAS28>3.2 to 5.1) ومجموعة المرضى ذوو الفعاليّة الخفيفة(DAS28 from 2.6 to 3.2) ومجموعة المرضى الهاجعين (DAS28<2.6).

كما تمّ تقسيم المرضى حسب قيمة الخضاب إلى مجموعتين: مجموعة المرضى الّذين لديهم فقر دم (خضاب الدّم عند الذّكور أقل من 13 غ/دل وعند الإناث أقلّ من 12غ/دل حسب تعريف منظّمة الصّحة العالميّة) ومجموعة المرضى أسوياء الخضاب.

وتمّ في الذّراع الأوّل مقارنة (RDW) بين المرضى والشّواهد في كلّ من المشفيين.

بينما تمّ في الذّراع الثّاني مقارنة (RDW) مع درجة فعاليّة المرض في كلّ من المشفيين وفي كلا مجموعتي المرضى (أسوياء الخضاب ومرضى فقر الدّم).

وبعد الانتهاء من جمع البيانات تمّ إدخالها إلى الحاسب و تمّ تحليلها باستخدام برنامج الحزمة الإحصائيّة للعلوم الاجتماعيّة (SPSS) (النّسخة 24)(IBM Corporation, Armonk, New York ,USA) و كذلك برنامج Excel 2016. وقد تمّ اعتبار القيمة التّنبّؤيّة الأقلّ من 0.05 (P value < 0.05) هامّةً إحصائياً.

مكونات البحث:

يتكوّن بحثنا من بابين:

الباب الأوّل: وهو القسم النّظريّ الّذي يتضمّن المعلومات الأساسيّة لموضوع دراستنا والتّعاريف الأساسيّة حتى يكون لدى القارئ الإلمام الكامل بكافّة المصطلحات الواردة في الدّراسة العمليّة، ويتضمّن عشرة فصول :

- الفصل الأوّل: ويتضمّن مقدّمة عن التهاب المفاصل الرّوماتوئيدي والأسباب والآليّة الإمراضيّة للدّاء الرّوماتوئيدي بشكل مختصر بالإضافة إلى وبائيّات الدّاء الرّوماتوئيدي.
- الفصل الثّاني: يتضمّن التّظاهرات السّريريّة للدّاء الرّوماتوئيدي وطريقة تشخيصه والطّرق المستخدمة في تقييم الفعاليّة بالإضافة إلى العلاج.
- الفصل الثّالث: يتضمّن الحديث عن مشعر تباين توزّع الكريّات الحمراء وعلاقته مع الأمراض المناعيّة الذّاتيّة بالإضافة إلى علاقته مع الدّاء الرّوماتوئيدي ومراجعة مفصّلة للدّراسات السابقة حول الموضوع

الباب الثّاني: يتضمّن الدّراسة العمليّة بدايةً من طريقة جمع العيّنة وصولاً إلى النّتائج ومناقشتها و يتضمّن ثلاثة فصول:

- الفصل الأوّل: يتضمّن هدف البحث وطريقة إجرائه.
- الفصل الثّاني: يتضمّن نتائج البحث.
- الفصل الثّالث: يتضمّن مناقشة النّتائج الّتي تمّ التوصّل إليها ومقارنة نتائج دراستنا مع الدّراسات العالميّة المشابهة بالإضافة إلى المحدّدات والمعوّقات الّتي واجهت الدّراسة وأخيراً الخاتمة والمقترحات.

الباب الأول: القسم النّظريّ

الفصل الأوّل:

مقدّمة عن التهاب المفاصل الرّوماتوئيديّ.

الدّاء الرّوماتوئيدي هو مرض مزمن التهابيّ جهازيّ مناعي ذاتي يصيب 0.5–1% من البالغين في الولايات المتّحدة الأمريكيّة أي ما يقارب مليون ونصف شخص سنويّاً.يكون المرض أشيع عند النّساء و يمكن أن يبدأ بأيّ عمر لكن تكون ذروة الوقوع في العمر بين 50–60 سنة، كما أظهرت الدّراسات زيادة تواتر الوقوع من الجنوب إلى الشّمال و في المناطق الحضريّة أكثر من المناطق الرّيفيّة.

إنّ التظاهر السريريّ الأكثر حدوثاً هو التهاب المفاصل العديد المتناظر الّذي يصيب المفاصل الصغيرة خاصّةً، ويمكن في بعض الأحيان أن يتظاهر بالتهاب مفصل وحيد أو التهاب مفاصل قليل، كما تحدث في المراحل المتقدّمة التّظاهرات السريريّة خارج المفصليّة كانصباب الجنب وأدواء الرّئة الخلاليّة والتهاب التامور والتهاب الملتحمة والصلبة والتّصلّب العصيديّ و غيرها.

يعتبر الرّوماتوئيد متلازمة سريريّة تشمل عدّة وجوه للمرض، كلّ منها يتميّز بخلل في التّنظيم المناعيّ و في حال لم يتمّ علاجه يؤدي إلى التهاب مزمن و أذيّة مفاصل و أعضاء غير عكوسة.

يكون تشخيص الدّاء الروماتوئيدي سريرياً يعتمد على الأعراض السّريريّة والفحص السريريّ بالإضافة إلى التحاليل المخبريّة والصور الشّعاعيّة مع العلم أنّ الأضداد المناعيّة الذّاتيّة المرتبطة بالرّوماتوئيد كالعامل الرّوماتوئيدي(RF) و أضداد البروتين المضاف إليه السيترولين (ACPA) قد تكون سلبيّة عند ثلث المرضى.[1]

في السّابق كان هذا المرض يحمل إنذاراً سيّئاً بسبب قصر مدّة البقيا و سوء نوعيّة الحياة بسبب العجز الوظيفي المحدث بالمرض، ولكن حالياً خلال آخر عقدين تحسّن الإنذار بشكل ملحوظ بسبب التشخيص الباكر و البدء الباكر بالعلاج بالإضافة إلى تطوير علاجات حديثة كالعلاج البيولوجيّ والعلاجات الهدفيّة المعدّلة لسير المرض.[2]

الأسباب والآلية الإمراضية للداء الروماتوئيدي.

أدّت العديد من الدّراسات الحديثة الّتي أجريت لفهم إمراضيّات الدّاء الرّوماتوئيدي وبشكل خاصّ الدّراسات الجينيّة و فوق الجينيّة إلى المزيد من الفرضيّات حول الآليّات الإمراضيّة التي تشرح بشكل جزئيّ آليّة حدوث المرض، كما أنَّ الدّراسات على المستويات الجزيئيّة و الخلويّة وضّحت المزيد من الآليّات الّتي تنظّم خلايا مختلفة تابعة للمناعة المتأصّلة وأخرى لمفاويّة تابعة للمناعة المكتسبة،مما سمح بتحديد أهداف أكثر دقّة للعلاجات الحديثة المعدّلة لسير المرض.

يتأثّر الدّاء الرّوماتوئيدي بعدّة عوامل بيئيّة و جينيّة و فوق جينيّة (epigenetics) حيث تمّ خلال السّنوات الأخيرة تركيز الاهتمام على العديد من الجينات متعدّدة الاشكال التي تترافق مع الاستعداد للمرض، كما تزايد الاهتمام بالعوامل البيئيّة و نمط الحياة و النّظام الغذائي كعناصر لها دور مهمّ في إمراضيّة الداء الروماتوئيدي.[3]

1-النّواحي الجينيّة:

يعتبر الدّاء الرّوماتوئيدي مرضاً متعدّد الجينات وموروثاً بنسبة تقدّر بحوالي 60 بالمئة وحوالي 30 بالمئة منها يعود إلى جينات تنتمي إلى عائلة مستضدّات الكريّات البيض البشريّة النّمط الثاني(HLA class II)، حيث كشفت دراسات الارتباط واسعة النّطاق للجينوم (GWAS) والعديد من التّحاليل التّلويّة(meta analyses) عن وجود متغيّرات مرتبطة بالمرض بين مجموعات السّكان تؤدي إلى حدوث المرض بشكل تراكميّ.

تشكّل أليلات (HLA-DRB1) المحدّد الجينيّ الأكثر ارتباطا بالدّاء الرّوماتوئيدي، كما أنّ الأليلات المرتبطة بحدوث المرض تتميّز بوجود الإيبيتوب المشترك(Shared Epitope) وهو تسلسل محفوظ من خمسة حموض أمينيّة و تقترح نظريّة الإيبيتوب المشترك أنّ وجود هذا التسلسل من الحموض الأمينيّة له دور مهمّ في الإمراضيّة من خلال السّماح بتقديم المستضدّات الذّاتيّة عبر الخلايا المقدّمة للمستضدّ إلى الخلايا التّائيّة و حدوث استجابة مناعيّة ذاتيّة، كما يرتبط وجوده بشدّة المرض وحدوث تظاهرات خارج مفصليّة.

أظهرت دراسات أخرى لتحديد العوامل الوراثيّة المؤهّبة للمرض خارج منطقة الإيبيتوب المشترك وجود مواقع أخرى لها ارتباط بوراثة المرض ومنها (PTPN22,CTLA4,PADI4)، حيث تعتبر مورّثة (PTPN22) أكثر المورثات ارتباطا بالمرض خارج مواقع (HLA-DRB1)، كما أظهرت دراسات أنّ التعدّد الشّكليّ للنوكليوتيد المفرد (SNP) نمط (rs3761847) متعلّق بالمناطق الجينيّة(TRAF1/C5) الّتي تترافق مع خطر أعلى للدّاء الرّوماتوئيدي إيجابيّ (ACPA) عند الأوروبّيّين،أمّا النّمط (rs10818488) فيترافق مع خطر حدوث الرّوماتوئييد عند الأوروبّيّين والأفارقة والآسيويّين.

وبالمقابل بيّنت تحاليل تلويّة حديثة وجود أليلات مرتبطة بالمرض عند المرضى الّذين ليس لديهم (HLA-DR4)، ومثال على ذلك (HLA-DRB1*01،HLA-DRB1*10:01) الّتي تترافق مع استعداد أعلى للمرض وكذلك العديد من الأليلات الأخرى الّتي تختلف حسب الأعراق.

ومن ناحية أخرى تبيّن وجود علاقة بين المتغيّرات الجينيّة والاستجابة للعلاجات المعدّلة لسير المرض، فعلى سبيل المثال تبيّن أنّ وجود الأليل (ATIC C) يترافق مع استجابة جيّدة للعلاج بالميثوتريكسات عند مرضى الروماتوئيد.[4]

2-النّواحي مافوق الجينيّة:

هي تعديلات غير موروثة وعكوسة في الحمض الريبي النّووي منقوص الأكسجين (DNA) والكروماتين تنظّم تعبيريّة الجين دون تغيير تسلسل الحمض النّوويّ.

تتضمّن الآليّات مافوق الجينيّة: مثيلة الحمض الرّيبي النّوويّ منقوص الأكسجين (DNA Methylation) وتعديلات بروتينات الهيستون و تغييرات تعبيريّة الجين عبر الحمض الريبي النّوويّ الدّقيق (Micro RNA) وغيره من الحموض الرّيبيّة النّوويّة غير المرمّزة(non coding RNA).[4]

إنّ الحمض الريبي النووي الدّقيق هو جزيء صغير غير مرمّز يتدخّل بتعبيريّة الجين بعد النّسخ وبالتالي يكون قادراً على إنقاص تعبيريّة الجين عبر الارتباط بموقع محدّد على الحمض الرّيبيّ النّوويّ المرسال الهدف وينتج عن ذلك عدم حدوث ترجمة و عدم تشكّل البروتينات. وكنتيجة لذلك تمّ تسليط الضّوء على علاقة الحمض الرّيبيّ النّوويّ الدّقيق المعدّل بفعاليّة وحدوث المرض حيث أظهرت الدّراسات أنّ مستويات تعبيريّة كلّ من (miR-5571-3p) و(miR-135b-5p) ترتبط بشكل إيجابيّ مع الالتهاب وفعاليّة المرض، وأظهرت دراسات أخرى وجود(mi RNA) يتدخّل في عمليّات ائتكال العظم و تخرّب المفصل عبر تنظيم مستويات بروتينات ميتالوبروتيناز المطرق (MMP). بالمقابل فقد يؤدّي الحمض النّوويّ الرّيبيّ الدّقيق (mi RNA) دوراً وقائيّاً عبر إنقاص بروتينات الالتهاب ومثال على ذلك (miR-613) الّذي يثبّط التّخرّب المفصليّ وقد وجد أنّ مستويات (miR-613) منحفضة عند مرضى الرّوماتوئيد.[4]

3-العوامل البيئيّة:

يعتقد بأنّ عوامل البيئة بما فيها من إنتانات ونظام غذائي وتدخين وتلوّث هواء وبدانة تحرّض حدوث الدّاء الرّوماتوئيدي عند المرضى المؤهّبين وراثيّا.حيث يعتبر التّدخين العامل البيئيّ الأساسيّ الّذي له علاقة بتطوّر وشدّة الرّوماتوئيد.حيث يحرّض تدخين السّجائر إنتاج العامل الرّثياني و أضداد بروتين السّيترولين المرتبطة بالأذيّة المفصليّة وفقد العظم الباكر وذلك بآليّة معقدة تشمل الالتهاب الجهازيّ وزيادة الشّدة التّأكسديّة وأذيّة الطّرق التّنفّسيّة.[5,6]

بالإضافة إلى التّدخين فإنّ تلوّث الهواء و العوامل المهنيّة تؤدّي دوراً في الإمراضيّة من خلال العناصر الخلويّة في السّبيل التّنفّسيّ الّتي تقوم بمعالجة وتقديم الجزيئات الموجودة في الهواء كمستضدّات تحرّض استجابة مناعيّة مكتسبة. كذلك يحمل التّعرّض للجزيئات غير العضويّة كالأسبستوز والسّيليكا خطراً عالياً لحدوث الدّاء الرّوماتوئيدي إيجابيّ وسلبيّ المصل وفي ذات السّياق فإنّ الجزيئات العضويّة كالأقمشة وغبار الحيوانات قد تترافق مع المرض.[7]

وفي ذات السّياق فقد أظهرت عدّة دراسات حالة–شاهد حديثة وجود علاقة قويّة بين الدّاء الرّوماتوئيدي و الرّبو القصبيّ وخاصّة الشّكل إيجابيّ أضداد بروتين السّيترولين و بصرف النّظر عن وجود عوامل خلط كالتّدخين.[8]

وفي سياق آخر فإنّ الفيروسات والجراثيم يمكن أن تحرّض عمليّات إضافة السّيترولين وتشكيل الأضداد ومن أكثر الجراثيم المتّهمة وحيدات الخليّة البورفيرينيّة اللّثويّة (porphyromonas gingivalis).[9]

وقد وجدت في أمعاء المرضى في المرحلة قبل السّريريّة أنماط من الميكروبيوتا (microbiota) ومنها صنف (fecal prevotella) ولم تثبت الدّراسات علاقة الإنتان بالملويّة البوابيّة بحدوث وتطوّر الرّوماتوئيد.[10,11,]

كما أظهرت أبحاث حديثة وجود دور للبكتريا داخل الخلوية كأشباه المتفطّرات في تطوّر المرض عبر تحريض خلل تنظيم البالعات الكبيرة وآليّات التّشابه الجزيئيّ. وفي السّياق نفسه بيّنت عدّة دراسات رقابيّة وجود علاقة للفيروسات كالرّئويّات والتّاجيّة و أشباه الانفلونزا بحدوث المرض.

وفي ختام الحديث عن العوامل البيئيّة لابدّ من الحديث عن دور البدانة و نمط الحياة في حدوث الرّوماتوئيد وسيره، فقد أشارت عدّة دراسات إلى كون زيادة النّشاط الفيزيائيّ تقلّل خطر حدوث المرض بشكل مستقلّ عن باقي عوامل الخطر بما فيها مشعر كتلة الجسم و لكن بالمقابل فقد بيّنت عدة دراسات أنّ هذا التّأثير الوقائيّ مرتبط بانخفاض مشعر كتلة الجسم.

وفي تحليل تلويّ حديث تبيّن وجود زيادة في خطر حدوث الرّوماتوئيد و سوء الاستجابة للعلاج عند المرضى زائدي الوزن .كما أنّ الأديبونكتين الّذي يعتبر وسيطاً في عمليّة التهاب النّسيج الشّحميّ يقوم بتحريض التهاب الزّليل الجريبيّ عند مرضى الرّوماتوئيد عبر تعزيز تشكّل الخلايا التّائيّة الجريبيّة المساعدة (Thf cell) بوساطة الإنترلوكين–6 (IL–6).[3]

4–العوامل الهرمونيّة:

يعدّ الدّاء الرّوماتوئيدي أحد الأمراض المناعيّة الذّاتيّة التّي تشيع عند الإناث أكثر من الذّكور بنسبة 2:1 حتّى 3:1 ولكنّ الآليّات النوعيّة المسؤولة عن سيطرة الإصابة عند الإناث لاتزال غير مفهومة بشكل كامل. حيث أظهرت بعض الدّراسات أنّ الهرمونات الجنسيّة ولا سيّما الإستروجين يمكن أن تفسّر كون شدّة المرض أعلى عند الإناث، كما أظهرت أنّ الهرمونات الجّنسيّة يمكن أن تعدّل الوظيفة المناعيّة، وكمثال على ذلك تبيّن كنتيجة لعدّة

دراسات أنّ الخلايا البائيّة المنتجة للأضداد الذّاتيّة والتّي تعرّضت للأستروجين كانت أكثر مقاومة للموت الخلويّ المبرمج وبالتّالي كانت قادرة على الهروب من آليّة التّحمّل المناعيّ.

وفي السّياق نفسه وجد أنّ الحمل يترافق مع هجوع المرض في الثّلث الحمليّ الأخير و حوالي ثلاثة أرباع الحوامل المصابات بالرّوماتوئيد يحدث لديهنّ تحسّن في الثّلثين الأوّل والثّاني ولكنّ حوالي 90% من هؤلاء المريضات يحدث لديهنّ زيادة فعاليّة المرض في الأسابيع أو الأشهر الأولى التّالية للولادة. إنّ الآليّة المسؤولة عن هجوع المرض خلال الحمل لاتزال غير معروفة ولكن يقترح كتفسير لذلك سيطرة السّيتوكين المثبّط للالتهاب (إنترلوكين10) خلال الحمل و إفراز الألفا فيتو بروتين (AFP).[12]

5-الآليّة المناعيّة للدّاء الرّوماتوئيدي:

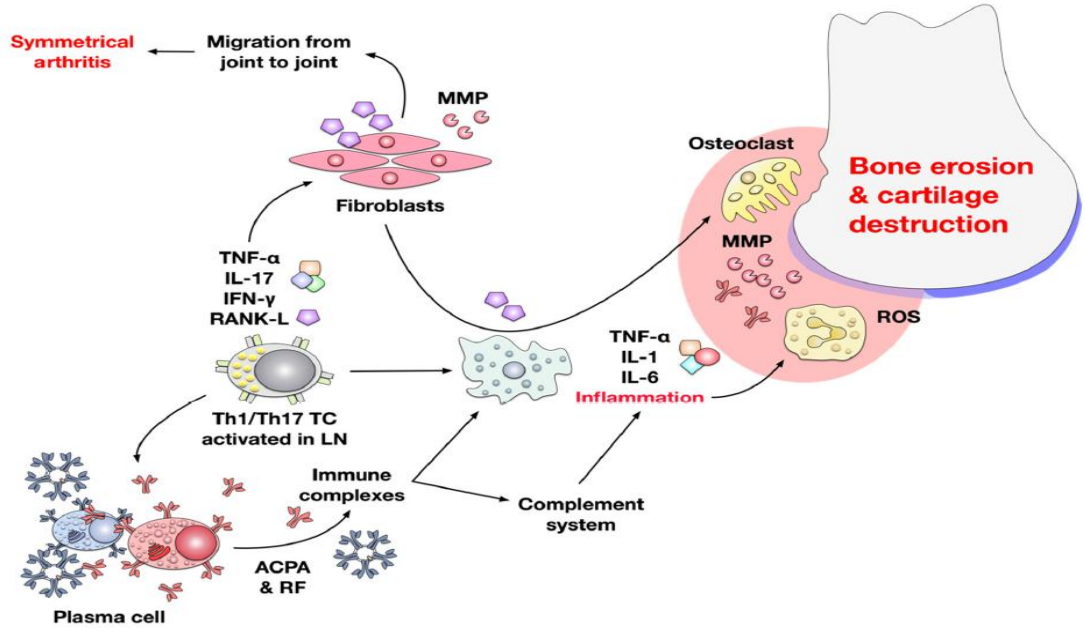
إنّ التهاب المفاصل يبدأ و يستمرّ عبر تآثر عدّة تحت أنماط من الخلايا المتغصّنة و الخلايا التّائيّة و البالعات الكبيرة و العدلات و الأورمات اللّيفيّة و كاسرات العظم كما هو موضح في (الشّكل رقم 1). حيث إنّ المستضدّات الذّاتيّة النّوعيّة للدّاء الرّوماتوئيدي لا يمكن التّخلّص منها بشكل كامل ممّا يسبّب تفعيل مستمر للخلايا المناعيّة و التهاب المفصل المزمن مع تورّم الغشاء الزّليل وتوسّعه ليشكّل ما يسمّى السّبل (Pannus) الّذي يغزو العظم حول المفصل ومنطقة اتّصال العظم مع الغضروف ممّا يسبّب ائتكالات عظميّة وتخرّب غضروفيّ.

بدايةً تتفعّل الاستجابة المناعيّة عبر تفعيل الخلايا المقدّمة للمستضد الّتي تتضمّن الخلايا المتغصّنة والبالعة وذلك بمحرّضات خارجيّة أو مستضدّات ذاتيّة للبروتينات الحاوية على السّيترولين، وبدورها الخلايا المقدّمة للمستضد تقدّم المستضدّات المحرّضة لالتهاب المفاصل إلى الخلايا التّائيّة ولا تتفعّل الخلايا التّائيّة إلا بوجود الإشارة الثّانية (ارتباط جزيئة CD28 الموجودة على سطح الخليّة التّائيّة مع جزيئة CD80/86 الموجودة على سطح الخليّة المقدّمة للمستضد). وبعد تفعيلها تتمايز إلى خلايا تائيّة مساعدة نمط (Th1) تفرز السّيتوكينات الالتهابيّة (الإنترلوكين 2 و الإنترلوكين 6 والإنترفيرون غامّا و العامل المنخّر الورميّ) ،كما تتمايز إلى خلايا تائيّة مساعدة نمط (Th17) التي تفرز الإنترلوكين 17.

نتيجةً لإفراز هذه السّيتوكينات الالتهابيّة دون وجود مثبّطات لها كالإنترلوكين4 المفرز من الخلايا التّائيّة المساعدة (Th2) الّتي تكون قليلة لدى مرضى الرّوماتوئيد بالإضافة لفعالية التّائيّات المنظّمة المحدودة يحدث تفعيل البالعات الكبيرة الّتي تنتج السيتوكينات الالتهابيّة (IL1-IL6-TNF) وتسبّب زيادة تعبيريّة جزيئات (HLA) على سطحها.

تحرّض التّائيّات المفعّلة تكاثر وتمايز الخلايا البائيّة إلى خلايا منتجة للأضداد وأهمّها العامل الرّوماتوئيديّ وضدّ الببتيد المضاف إليه السّيترولين (ACPA). ونتيجةً لتشكّل الأضداد تتشكّل المعقّدات المناعيّة وتؤدّي إلى تفعيل شلّال المتمّمة وتضخيم الحدثيّة الالتهابيّة وبالتّالي تفعيل وجذب العدلات وتفعيل الخلايا البطانيّة في الأوعية عن طريق زيادة جزيئات الالتصاق على سطحها (Selectin-Integrin) وبعدها يحدث تسرّب وهجرة العدلات إلى المفصل بمساعدة الهيستامين المفرز من الخلايا البدينة المرتشحة في الزّليل والبروستاغلاندين E2 المفرز موضعيّاً.

وحالما تصل العدلات إلى السّائل المفصليّ تبدأ ببلعمة المعقّدات المناعيّة المتشكّلة وإنتاج الجذور الأكسجينيّة الحرّة والوسائط الالتهابيّة الأخرى.ويحدث التخرّب المفصليّ عن طريق الإنترلوكينات IL1-TNF اللّذان يفعّلان الخلايا الموجودة في السّبل (PANNUS) وهو عبارة عن غشاء زليليّ متضخّم حاو على نسيج التهابيّ حبيبومي وخلايا زليليّة شبيهة بالأورمات اللّيفيّة ووحيدات نوى موعّى بشدّة ينتج كميّات كبيرة من الأنزيمات المخرّبة كالكولّاجيناز والبروتياز الّتي تسبّب التخرّب العظميّ. كما تفعّل السيتوكينات الالتهابيّة السّابقة الخلايا الغضروفيّة لتنتج الأنزيمات الحالّة الّتي تخرّب الغضروف المفصليّ، وتساهم مع الإنترلوكين 6 في نزع تمعدن العظم المجاور عن طريق تفعيل كاسرات العظم.



الشكل رقم (1): الآليّة الإمراضيّة للدّاء الرّوماتوئيدي.مقتبس من المقالة :

Lin Y-J, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. Cells.2020; 9(4):880.

إنّ الخلايا المتغصّنة (Dendritic Cells) لها دور أساسيّ في تنظيم الاستجابة المناعيّة عبر التقاط المستضدّات و تقديمها إلى الخلايا التّائية السّاذجة (Naïve T Cells) كما أنّها تؤدّي دوراً مهمّاً في الآليّة الإمراضيّة للروماتوئيد عبر تفعيل الخلايا التّائيّة المساعدة (Th17).

وقد ذكرت التّقارير نقص وجود الخلايا المتغصّنة التقليديّة و الشّبيهة بالبلازميّة في بلازما المرضى وقد يكون ذلك بسبب هجرتها إلى المفصل الملتهب، و يقترح أنّ هذه الهجرة للخلايا المتغصّنة متواسط بزيادة تعبيريّة مستقبل (CCR6) على الخلايا المتغصّنة والّذي يعتبر مستقبل للكيموكين (CCL20) الموجود في النّسيج الزليل.

وفي المفصل تقوم الخلايا المتغصّنة النّاضجة بإنتاج السّيتوكينات الالتهابيّة التالية: الإنترلوكين 12 و الإنترلوكين 23 الّتي تحفّز استجابة الخلايا التّائيّة المساعدة (Th17)، فيحدث عدم توازن بين استجابة الخلايا التّائيّة المساعدة (Th17–Th1–Th2).

تؤدّي الخلايا المتغصّنة شبيهة البلازمية (PDCs) دوراً مهمّاً في الالتهاب عبر إنتاج الإنترلوكين 18 و 23 و إنتاج الإنتيرفيرون ألفا و بيتا. وقد أظهرت دراسات أنّ المرضى إيجابيّ أضداد البروتين الحاوي على السّيترولين لديهم عدد أكبر من الخلايا المتغصّنة شبيهة البلازميّة.

إنّ بدء الالتهاب يكون في الخلايا الظّهاريّة في الغشاء الزّليل و في الخلايا المقدّمة للمستضدّ في العقد اللّمفية و الأنسجة الأخرى حيث تهاجر الخلايا التّائيّة المفعّلة إلى الزّليل لتتفاعل مع البالعات الكبيرة والخلايا المتغصّنة و الخلايا الزّليليّة وكاسرات العظم .[13]

إنّ تفعيل الخلايا التّائيّة إيجابيّة (CD4) هو عمليّة تتم على مرحلتين،حيث يتمّ بدايةً تعرّف مستقبل الخلايا التّائيّة على الببتيدات بالاقتران مع معقّد التوافق النسيجي النمط الثاني (MHC II) على سطح الخلايا المقدّمة للمستضدّ (APCs)، ويتلو ذلك إشارة التّحفيز الثّانويّ المشترك القادمة من ارتباط (CD28) المعبّر عنها على الخلايا التّائيّة مع جزيئات (CD80/86) على الخلايا المقدّمة للمستضد(APCs). ومن الملاحظ أنّ تعبيريّة (CD80/86) تكون قليلة على الخلايا البائيّة غير المفعّلة لكنّها تزداد عند تفعيلها ممايزيد تفعيل الخلايا التائيّة و لستقبالها إشارات الخلايا التّائيّة المساعدة .[14]

تقوم الخلايا التّائيّة المساعدة Th1 بإفراز الإنترلوكين 2 و الإنتيرفيرون غامّا و العامل المنخّر للورم بيتّا TNF–β ممّا يسبّب تفعيل الخلايا البالعة الكبيرة والخلايا البائيّة و حدوث الالتهاب في النّسيج الزّليل، وبالإضافة إلى ذلك فإنّ الخلايا التّائيّة المساعدة Th17 الّتي تتحرّض بالسيّتوكينات الالتهابيّة (IL6–IL21–IL23–IL1β–TGFβ) لها دور مهمّ في تجنيد العدلات و تفعيل البائيّات و تحريض كاسرات العظم .

وتقترح الدّراسات أنّ الحدثيّة الالتهابيّة تنجم عن خلل وظيفة الخلايا التّائيّة المنظّمة Treg ممّا يمنع تحكّمها بالخلايا التّائيّة ذاتيّة الاستجابة يضاف إلى ذلك تمايز الخلايا التّائيّة المنظّمة إلى خلايا تائيّة مرضيّة .[13]

ولا بدّ من الحديث عن السّيتوكينات الالتهابيّة الّتي لها دور مهمّ في الالتهاب عند مرضى الرّوماتوئيد وأكثرها تأثيراً (TNFα–IL17A–IFNy–RANK–L). حيث يعتبر العامل المنخّر للورم ألفا (TNFα) الّذي يفرز من البالعات الكبيرة و الخلايا البائيّة و القاتلة الطّبيعيّة (NK cells) السيتوكين الأكثر أهميّة حيث يحرّض تخرّب الغضروف و ارتشاف العظم كما يعزّز إفراز (RANK–L) من الخلايا العظميّة، ويضاف إلى ذلك قدرته على تحريض إفراز السيتوكينات المحرّضة للالتهاب مثل (IL6–IL1β) الّتي تجذب الكريّات البيض إلى منطقة الالتهاب.

الإنترلوكين 17 المفرز من الخلايا التّائيّة Th17 يحرّض إفراز السيتوكينات المحرّضة للالتهاب IL6–IL8 وGM–CSF من الخلايا الظّهاريّة و البطانيّة و الأورمات اللّيفيّة، كما يحرّض تحبّب العدلات و يساهم بإحداث الائتكالات العظميّة وتخرّب الغضروف عبر تحريض إفراز ميتالوبروتيناز المطرق الخلوي (MMP1) من الخلايا الزّليليّة، بالإضافة إلى تشكّل الأوعية الدّمويّة الجديدة عبر تحريض إنتاج عامل نموّ البطانة الوعائيّة (VEGF) من الأورمات الليفيّة الزليليّة.

وقد أظهرت الدّراسات أنّ مستويات الإنترفيرون غاما (IFNy) لدى مرضى الرّوماتوئيد تكون مرتفعة في البلازما و السائل الزليليّ و النّسيج الزليليّ، حيث ينتج الإنترفيرون من الخلايا التّائيّة والبائيّة والقاتلة الطّبيعيّة والبالعات الكبيرة و الخلايا المتغصّنة و العدلات المحبّبة، ويعزّز تقديم المستضدّات وتفعيل البالعات الكبيرة التي تنتج بدورها الكيموكين (CXCL10) الّذي يحرّض تمايز كاسرات العظم.على الرّغم من دور الإنترفيرون في الالتهاب في المرحلة الباكرة من الرّوماتوئيد فإنّ له دوراً واقياً للأنسجة في المراحل المتقدّمة من المرض عبر تثبيط كسر العظم وتثبيط تدفق العدلات وتثبيط فرط تكاثر الخلايا الزليليّة وكذلك تثبيط تحرر البروستاغلاندين E2 و الأنزيمات المخرّبة.

كما تجدر الإشارة إلى (RANK–L) الّذي يعتبر منظّماً لإعادة تشكّل العظم وتقولبه والّذي يرتبط مع (RANK) ويحرّض هدم العظم.في الحالة الفيزيولوجيّة للجسم ينتج(RANK–L) من الخلايا البانية للعظم، لكن في حالة الروماتوئيد فإنّ الخلايا التّائيّة المساعدة 17 و البالعات الكبيرة والخلايا المتغصنة و الأورمات اللّيفيّة المشابهة للخلايا الزّليليّة تصبح مصدراً أساسيّاً له.

ولا بدّ من ذكر دور الأورمات اللّيفيّة الزّليليّة المفعَّلة الّتي تنتج RANK–L و MMPs و تهاجر بين المفاصل لتحرّض الالتهاب في المفاصل المجاورة و يفسّر ذلك التظاهر السريريّ للمرض بشكل متناظر.

كما يدخل بالآليّة المناعيّة للمرض تشكّل الأضداد النّاجمة عن التّفعيل الشّاذ للخلايا البائيّة ذاتيّة الاستجابة والّذي يؤدّي بدوره إلى تشكّل المعقّدات مناعيّة و ما يتبعه من تفعيل سبيل المتمّمة.إنّ الأضداد الرئيسيّة هي العامل الروماتوئيدي(RF) وأضداد البروتين الحاوي على السيترولين (ACPA) حيث يعتبر وجودها مترافقاً مع شدّة أعراض و سير المرض.

إنّ الأضداد الذّاتيّة للعامل الروماتوئيدي هي من نمط الغلوبيولين المناعي IgM ترتبط مع الجزء الثابت FC من الغلوبيولين المناعي البشري IgG وتشاهد بنسبة 69% من المرضى ولكن قد تشاهد لدى الأصحّاء أو المرضى الّذين لديهم إنتانات أو خباثات أو غيرها.

أمّا أضداد البروتين الحاوي على السيترولين (ACPAs) فقد تكون من النّمط IgM أو IgG أو IgA حيث ترتبط هذه الأضداد مع عدّة بروتينات ذاتيّة كالكولّاجين النّمط الثّاني والهيستون والفيبرينوجين والفيبرونكتين وغيرها، وتكون نسبة وجود هذه الأضداد لدى مرضى الرّوماتوئيد بين 60–80% كما قد تشاهد في مصل المرضى في

المرحلة ماقبل السريريّة بما يقدّر عشر سنوات قبل بدء الأعراض السريريّة.وتؤدّي هذه الأضداد دوراً مهمّاً في إمراضيّة الروماتوئيد من خلال تفعيل البالعات الكبيرة و الخلايا الكاسرة للعظم عبر تشكيل معقّدات مناعيّة أو مباشرةً عبر الارتباط بالفيمنتين المضاف إليه السيترولين في أغشية العظم، كما تؤدّي دوراً في إحداث الألم عبر تفعيل وتمايز الخلايا الكاسرة للعظم المعتمدة على الإنترلوكين 8 .[13]

ولا بدّ من الإشارة إلى كون الآليّات الالتهابيّة في المفاصل تترافق مع تشكّل أوعية دمويّة جديدة وفرط تنسج الخلايا الزّليليّة، حيث إنّ تعرّض الخلايا الزّليليّة بشكل مستمرّ للحدثيّة الالتهابيّة في المفصل الملتهب يؤدّي إلى تشكّل نمط ظاهري شبيه بالخلايا السرطانيّة يتميّز بفرط تكاثر غير مسيطر عليه ونقص حساسيّة الخلايا للموت الخلوي المبرمج وفي ظلّ هذه المعلومات فقد تكون المراحل المتقدّمة من المرض معنّدة على العلاج المناعي.[15]

وأخيراً لا بدّ من توضيح الآليّات المناعيّة لحدوث التّظاهرات الدّمويّة عند مرضى الرّوماتوئيد حيث يحدث فقر الدّم عند حوالي 30-70% من مرضى الدّاء الرّوماتوئيديّ ويكون لدى هؤلاء المرضى سير أسوأ للمرض مع عجز فيزيائيّ أكثر، حيث يعتبر فقر الدّم الالتهابيّ المزمن و فقر الدّم بعوز الحديد من أشيع أنواع فقر الدّم عند مرضى الرّوماتوئيد. وكما ذكر سابقاً فإنّ السّيتوكينات المحرّضة للالتهاب (IL6-TNF) تلعب دوراً هامّاً في الآليّة الإمراضيّة للرّوماتوئيد، حيث يحرّض الإنترلوكين 6 وبشكل أقلّ الإنترلوكين 1 الخلايا الكبديّة لإنتاج الهيبسيدين و هو ببتيد صغير الجزيء ينتج بشكل أساسي من الخلايا الكبديّة ويعتبر من بروتينات الطور الحاد بالإضافة إلى دوره الأساسي في تنظيم استتباب الحديد حيث يرتبط بناقل الحديد الغشائي (Ferroportin) و يحرّض دخوله إلى داخل الخلايا و تدرّكه، حيث يحبس الحديد في الجهاز الشبكي البطانيّ ويمنع تحرّره ، كما أنّ ارتفاع الهيبسيدين يثبّط امتصاص الحديد من الغذاء في العفج وبالتّالي يعتبر ارتفاعه مسؤولاً عن فقر الدم الالتهابيّ.

كما يسبّب العامل المنخّر الورمي TNF إنقاص امتصاص الحديد عبر العفج بآليّة غير معتمدة على الهيبسيدين.كما تعزّز السيتوكينات IL1-IL6-IL10-TNF الاحتفاظ بالحديد في البالعات الكبيرة عبر البلعمة الخلويّة المعتمدة على مستقبل الترانسفرين. ويحدث تحطّم الكريّات الحمراء بسبب السيتوكينات الالتهابيّة والجذور الحرّة وتفعيل سبيل المتممّة وتتحرّض بلعمة الخلايا الحمراء ويتم الاحتفاظ بالحديد المستخرج من الخلايا الحمراء الكهلة ضمن البالعات الكبيرة بشكل فيريتين. وهذا يفسر فقر الدّم الالتهابيّ في سياق الروماتوئيد الّذي يتميّز بنقص الحديد وزيادة الفيريتين.

ومن آليّات حدوث فقر الدّم الالتهابيّ المقترحة هي خلل تكوّن الكريّات الحمر غير المعتمد على الحديد أو الهيبسيدين، حيث يعزى ‘لى نقص الإنتاج أو الفعاليّة الحيويّة لهرمون الإريثروبيوتين في حالة الالتهاب. فقد يكون بسبب تأاثير السيتوكينات المحرّضة للالتهاب IL1-TNF الّتي تثبّط إنتاجه عبر تثبيط إفراز الإريثروبيوتين

المعتمد على نقص الأكسجة أو عبر الأذيّة المتواسطة بالجذور الحرّة للخلايا الظهاريّة الكلويّة المنتجة للإريثروبيوتين. كما أنّ السيتوكينات الالتهابيّة تنقص استجابة مستقبلات الإريثروبيوتين على طلائع الكريّات الحمر.

ومن الآليات الّتي تلعب دوراً أقل أهمية في حدوث فقر الدم الالتهابي هي نقص مدّة حياة الكريّات الحمراء الّذي يحدث في حالة الالتهاب ويعزى إلى زيادة البلعمة الخلوية للخلايا الحمراء من قبل البالعات الكبيرة في الكبد و الطّحال وذلك بسبب توضّع الأضداد و المتمّمة على هذه الخلايا الحمراء ،بالإضافة إلى الأذية الميكانيكيّة من توضّع الفيبرين في الأوعية الصغيرة. وبالتّالي فإنّ كلّ ماسبق من آليّات تسبب حدوث فقر الدم الّذي قد يتميّز باختلاف حجوم الكريّات الحمراء الجوالة وبالتّالي حدوث ارتفاع في قيمة (RDW) .[15]

وبائيّات الداء الرّوماتوئيديّ

قدّرت الدّراسات نسبة انتشار الدّاء الرّوماتوئيدي في أكثر الدّول تطوّرا بحوالي 0.5–1%، ولوحظت أعلى معدّلات الوقوع عند الأمريكيّين الأصليّين.[16]

إنّ وبائيّات المرض في الشّرق الأوسط وشمال إفريقيا لاتزال غير مفهومة بشكل جيّد وقد قدّرت نسبة انتشاره في هذه المنطقة بحوالي 0.16% حسب دراسات عالميّة حديثة.[17]

الفصل الثّاني:

التّظاهرات السّريريّة للدّاء الرّوماتوئيدي

1-المرحلة ماقبل السّريريّة:

تستمرّ هذه المرحلة عدّة سنوات قبل بدء الأعراض السّريريّة للمرض حيث يمكن كشف الأضداد الذّاتيّة كالعامل الروماتوئيدي و أضداد البروتين الحاوي على السيترولين و أضداد البروتين الحاوي على الكاراميل وغيرها في مصل المرضى قبل تظاهرهم سريريّاً. كما يحدث في هذه المرحلة ارتفاع في البروتين الارتكاسي C و السّيتوكينات ماقبل الالتهابيّة. ويحدث في نهاية هذه المرحلة عند العديد من المرضى بدء الآلام المفصليّة التي تسبق حدوث التهاب المفاصل الزّليليّ.[18]

2-التظاهرات السّريريّة الباكرة:

يكون بدء الرّوماتوئيد عادةً بأعراض مفصليّة تشمل الألم والتّورّم و اليبوسة الصّباحيّة في مفاصل اليدين والقدمين الصغيرة وبشكل متناظر يشمل المفاصل السّنعيّة السّلاميّة والمفاصل بين السّلاميّة الدّانية والمفاصل المشطيّة السّلاميّة، بالإضافة للأعراض الجهازيّة الخفيفة كالتّعب العام والحمّى منخفضة الدّرجة ونقص الوزن، في حين تشاهد الأعراض خارج المفصليّة بشكل متأخّر وفي بعض الأحيان قد تسبق الإصابة المفصليّة.

يوجد عدّة أنماط لبدء المرض نذكر منها:البدء المخاتل والبدء الحادّ والبدء غير النّموذجي والروماتيزم النّاكس.حيث يحدث البدء المخاتل عند حوالي 55-65% من المرضى و يبدأ بإصابة المفاصل الصغيرة في اليدين والقدمين و الرّسغين بشكل متناظر مع يبوسة صباحيّة مديدة ولكن قد يبدأ بشكل أقلّ شيوعاً في مفصل واحد أو عدد قليل من المفاصل وخاصّة المفاصل الكبيرة كالرّكبة والورك والمرفق. في حين يحدث البدء الحادّ عند حوالي 6-15% من المرضى ويكون شديداً يحدّد حركة المريض وخاصّةً عند المسنّين. ولا بدّ من الإشارة إلى النّمط غير النموذجي النّادر الّذي يتظاهر بالتهاب جراب أو التهاب وتر ويتكامل لاحقا، يضاف إلى ذلك نمط الرّوماتيزم النّاكس الّذي يتميز بهجمات وحيدة المفصل عادةً تستمر ساعات لأيّام و يكون المريض غير عرضيّ خارج أوقات الهجمة [19]

3-التظاهرات السريريّة:

أ-التظاهرات المفصليّة :

بدايةً تصاب المفاصل بين السلّاميّة الدّانية والمفاصل السّنعيّة السّلاميّة و المشطيّة السّلاميّة في اليدين والقدمين بشكل متناظر ثمّ المفاصل المتوسّطة كالرسغ والكاحل والمرفق ثمّ المفاصل الكبيرة كالكتف والورك والعمود الرّقبيّ وفي المراحل المتقدّمة قد يصاب المفصل الفكّيّ الصّدغيّ و القصّيّ التّرقويّ ويعفّ عادةً عن المفاصل بين السّلاميّات القاصية و العمود القطني والصّدريّ.

تشاهد العديد من التشوّهات المفصليّة في اليدين كعروة الزّر و عنق الإوزّة و الانحراف الزنديّ، كما قد يحدث التهاب غمد الوتر الزّليليّ للأوتار العاطفة للأصابع ممّا يسبّب ضعفاً باليدين، أمّا القدمان فقد يحدث تحت خلوع أخمصيّة في المفاصل المشطيّة السلاميّة كما يمكن أن تتشكّل كيسات و أثفان على الوجه الأخمصي للقدمين خاصّةً تحت رؤوس الأمشاط.أمّا إصابة العمود الرقبيّ فأشيعها تحت خلع المفصل بين الفقرة الرّقبيّة الأولى والثّانية.[20]

ب-التّظاهرات خارج المفصليّة:

تشاهد عند حوالي 50% من المرضى وتترافق مع إنذار سيّء وزيادة في المراضة والوفيّات. بدايةً فإنّ إصابة الجلد والمخاطيّات تحدث بنسبة 30-40% من المرضى وخاصّةً إيجابيّي المصل وتحدث بالتّرافق مع فعاليّة المرض و تشمل العقيدات تحت الجلد الّتي تظهر على السّطوح الباسطة ومناطق الضّغط خاصّةً السّاعدين ووتر أشيل و الأصابع.

أمّا التّظاهرات العينيّة فتحدث عند حوالي 1% من المرضى. وتشمل متلازمة الجفاف والتهاب الصّلبة ومافوق الصّلبة. وتشمل التظاهرات العظمية فقد العظم و الائتكال العظمي بالإضافة إلى زيادة خطر حدوث هشاشة العظم.

التّظاهرات الدمويّة تشمل فقر دم خفيفاً سويّ الحجم سويّ الصّباغ وترتبط شدّته مع فعاليّة المرض، يضاف إلى ذلك فرط الصفيحات الدّمويّة والذي يرتبط بفعاليّة المرض السريريّة و المخبريّة. كما قد تشاهد متلازمة فلتي وتشمل نقص العدلات وضخامة الطّحال و قص المتمّمة إضافةً إلى متلازمة اللّمفاويات المحبّبة الكبيرة (Large Granular Lymphocytes Syndrome).

من الملاحظ أنّ خطر حدوث الخباثات لدى مرضى الرّوماتوئيد أعلى بحوالي 10% من باقي الجمهرة ، حيث تعتبر اللّمفوما بنوعيها هودجكن ولاهودجكن بالإضافة إلى سرطانات الرّئة والجلد أكثر الخباثات حدوثاً.

تحدث الإصابة الرّئويّة المتمثّلة بانصباب الجنب عند حوالي 5% من مرضى الرّوماتوئيد وقد يكون غزيراً يسبّب زلّة تنفسيّة ، يضاف إلى ذلك الإصابة الرئويّة الخلاليّة خاصّةً عند المسنّين والذّكور والمدخنين وإيجابيي الأضداد، و الداء الرئوي الانسداديّ والعقيدات الرّئويّة.

ومن التّظاهرات المهمّة أيضاً الإصابة القلبيّة الوعائيّة الّتي تعتبر السّبب الأوّل للوفيّات عند مرضى الرّوماتوئيد،حيث يزداد خطر التّصلّب العصيديّ و قد يحدث التهاب تامور و نادراً التهاب عضلة قلبيّة أو اضطراب ناقليّة القلب.

وفي النّهاية تجدر الإشارة إلى التهاب الأوعية في سياق الروماتوئيد والّذي يمكن أن يصيب الأوعية المتوسّطة والصّغيرة ،و يكون أشيع عند الرّجال والمرضى إيجابييّ العامل الرّوماتوئيدي والمدخّنين والّذين لديهم مرض طويل الأمد و أذيّة شعاعيّة.و يتظاهر التهاب الأوعية بعدّة أشكال كفرفريّة جلديّة مجسوسة أو احتشاءات صغيرة في سرير الظّفر أو حمامى عقدة متقرّحة أو التهاب أوعية إكليليّة أو التهاب عصب وحيد متعدّد، كما يترافق مصليّا مع انخفاض مستويات المتمّمة و تواجد الغلوبيولينات القريّة أحياناً. [20]

تشخيص الدّاء الرّوماتوئيدي

للتّشخيص الباكر والدّقيق أهميّة كبيرة في علاج المرض، حيث إنّ العلاج الباكر يساعد في إيقاف المرض عند العديد من المرضى ويمنع ترقّي المرض وحدوث الأذيّة المفصليّة غير العكوسة والعجز عند نسبة عالية من المرضى تصل إلى 90% .[21]

يتمّ تشخيص المرض بناءً على أعراض المريض وفحص الطّبيب والتّقييم الكامل لعوامل الخطورة والقصّة العائليّة بالإضافة إلى التّقييم المخبريّ الّذي يشمل سرعة التثفّل والبروتين الارتكاسي C وكشف الأضداد المصلية النّوعيّة للمرض، بالإضافة إلى استخدام الأمواج فوق الصّوتيّة والرّنين المغناطيسيّ.

تستخدم حديثاً الأمواج فوق الصّوتيّة لتقييم الالتهاب المفصليّ حيث تظهر فرط تكاثر الغشاء الزليليّ و الالتهاب الزليليّ تحت السّريريّ و الائتكالات العظميّة قبل ظهورها على الأشعة البسيطة، وتتميّز الأمواج فوق

الصّوتيّة بتكلفتها المنخفضة وتوفّرها الواسع وعدم وجود مضادّات استطباب لها، بينما يعتبر اعتماد النّتائج على الفاحص إحدى سلبيّاتها.

وفي الوقت نفسه يمكن استخدام الرّنين المغناطيسيّ(MRI) كوسيلة تشخيصيّة و تقييميّة حيث يعتبر حسّاساً جدّاً بكشف فرط التصنّع الزليليّ وتشكّل السّبل (pannus) قبل حدوث الائتكال العظميّ، لكن يعيق استخدامه تكلفته العالية وعدم إمكانيّة تصوير عدد كبير من المفاصل في جلسة واحدة .

يستخدم كلّ من سرعة التثفّل والبروتين الارتكاسي C في تقييم الحالة الالتهابيّة. حيث يرتفع البروتين الارتكاسي C بوجود التهاب أو إنتان أو أذيّة نسيجيّة، يتمّ إنتاجه بشكل أساسي من الخلايا الكبديّة وبشكل أقلّ من الخلايا العضليّة الملساء الوعائيّة والوحيدات واللّمفاويّات والخلايا الشحميّة والعصبونات وذلك بتحريض من الإنترلوكينات (IL6–IL1β) والعامل المنخّر للورم ألفا. يتأثّر البروتين الارتكاسيّ C بعدّة عوامل حيث يرتبط بشكل إيجابيّ مع فعاليّة المرض والتّبدّلات النسيجيّة في الزليل والتّقدّم الشّعاعي ومعايير الفعاليّة السّريريّة من يبوسة صباحيّة وألم وقوّة قبضة اليد، بينما لا يتأثّر بالعمر أو الجنس أو اضطرابات الكريّات الحمر أو بروتينات المصل.

كما تستخدم بشكل واسع سرعة التثفّل كمشعر للفعاليّة حيث ترتفع في حالة الالتهاب و المرض المناعيّ ولكنّها ترتفع كذلك في حالة الإنتان و الحمل وفقر الدم وأمراض الكلية وبعض السّرطانات.

من المعروف أنّ المعايير التّي وضعت من قبل الجمعية الأوروبيّة ضد الرّوماتيزم والكلّيّة الأمريكيّة للأمراض الروماتيزميّة عام 2010 (ACR/EULAR) قد طوّرت من أجل تصنيف المرضى في الدّراسات السريريّة إلّا أن العديد من الأطباء يستخدمونها للتّشخيص. حيث تشمل المعايير التّصنيفيّة عدد المفاصل المصابة ونوعها واضطراب سرعة التثفّل و البروتين الارتكاسيّ C ووجود الأضداد الذّاتية النوعيّة للرّوماتوئيد ومدّة الأعراض. حيث يأخذ نوع وعدد المفاصل المصابة من 0–5 نقاط و يأخذ وجود وتركيز الأضداد الذّاتيّة (العامل الروماتوئيدي وأضداد البروتين الحاوي على السيترولين) عدداً من النّقاط يتراوح بين 0–3 نقاط، ويأخذ كلّ من ارتفاع سرعة التثفّل أو إيجابيّة البروتين الارتكاسي C و مدّة الأعراض أكثر من ستّة أسابيع نقطة واحدة لكلّ منهما.هذا التصنيف يسمح بإعطاء عشر نقاط كمجموع أعظميّ و يتمّ تشخيص الروماتوئيد بوجود مجموع أكثر من ست نقاط بعد نفي الأسباب الأخرى لالتهاب المفاصل.وتكون حساسيّة هذه المعايير 82% ونوعيّتها حوالي 61%.[13]

تقييم فعاليّة المرض

إنّ حصيلة المرض من حيث الوظيفة الفيزيائيّة ونوعيّة الحياة والوصول إلى فعاليّة منخفضة للمرض أو هجوع تام تحسّنت بشكل ملحوظ نتيجة استخدام العلاجات المتطوّرة و البدء الباكر للعلاج بالإضافة إلى العلاج نحو الهدف الّذي يعتمد على مقاييس فعاليّة المرض. [22]

تمّ اقتراح العديد من المقاييس لتقييم فعاليّة الدّاء الّروماتوئيدي، حيث تعتبر جميعها مقاييس مركّبة تتضمّن معلومات مأخوذة من المريض و من الفحص السّريريّ للمفاصل و من التّقييم الذاتيّ للمريض و من تقييم الطبيب بالإضافة إلى المقاييس المخبريّة للالتهاب كسرعة التثقّل والبروتين الارتكاسي C. وقد وضعت الكليّة الأمريكيّة للأمراض الروماتيزميّة (ACR) لائحة من المقاييس التي ترتبط بحصيلة المرض. إنّ جميع مقاييس الفعاليّة لها عوامل قوّة وعوامل ضعف حيث يعتمد بعضها على بيانات مأخوذة من المريض فقط في حين يحتاج بعضها إلى فحص مفصليّ سريريّ دقيق من الطّبيب وإجراء تحاليل مخبريّة، ويوجد ترابط بين هذه المقاييس فمن المهم استخدام أحد المقاييس لتقييم فعاليّة المرض وليس مهماً ما هو المقياس المستخدم للقياس.[23]

وحسب الكليّة الأمريكيّة للروماتيزم (ACR) فقد تمّت الموافقة على أحد عشر مقياساً لفعاليّة المرض وتمّت التوصية بخمسة مقاييس (الجدول 1) هي [22]

1-Disease Activity Score in 28 joints with Erythrocyte Sedimentation Rate or C-Reactive Protein Level (DAS28-ESR or DAS28-CRP).

2-Clinical Disease Activity Index (CDAI).

3-Simplified Disease Activity Index (SDAI).

4-Routine Assessment of Patient Data 3 (RAPID3).

5- Patient Activity Scale-II (PAS-II).

الجدول رقم (1) مقاييس فعاليّة الداء الروماتوئيدي الموصى بها من قبل الكليّة الأمريكيّة للروماتيزم و القيم الحديّة لكلّ منها. مقتبس من المقالة :

Anderson J, Caplan L, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. Arthritis Care Res(Hoboken). 2012 May;64(5):640-7.

Table 1. Disease activity cutoffs for each American College of Rheumatology–recommended disease activity measure*

Disease activity measure	Scale	Remission	Low/minimal	Moderate	High/severe
Patient-driven composite tools					
PAS	0–10	0.00–0.25	0.26–3.70	3.71 to< 8.0	8.00–10.00
PAS-II	0–10	0.00–0.25	0.26–3.70	3.71 to <8.0	8.00–10.00
RAPID-3	0–10	0–1.0	>1.0 to 2.0	>2.0 to 4.0	>4.0 to 10
Patient and provider composite tool					
CDAI	0–76	≤ 2.8	>2.8 to 10.0	>10.0 to 22.0	>22.0
Patient, provider, and laboratory composite tools					
DAS28 (ESR or CRP)	0–9.4	< 2.6	≥2.6 to< 3.2	≥3.2 to ≤5.1	>5.1
SDAI	0–86	≤ 3.3	>3.3 to ≤11.0	>11.0 to ≤26	>26

* PAS Patient Activity Scale; RAPID-3 Routine Assessment of Patient Index Data with 3 measures; CDAI Clinical Disease Activity Index; DAS28 Disease Activity Score with 28-joint counts; ESR erythrocyte sedimentation rate; CRP C-reactive protein; SDAI Simplified Disease Activity Index.

بدايةً فإنّ مقياس DAS28 يعتمد على تقييم 28 مفصلاً دون إعطاء درجة محددة لكل مفصل حيث يتم إدخال عدد المفاصل المؤلمة و عدد المفاصل المتورّمة بالإضافة إلى رقم سرعة التثفّل أو البروتين الإرتكاسيC، والتّقييم العامّ من قبل المريض (Patient Global Assessment) في معادلة رياضيّة.ويقسّم المرضى حسب النتيجة إلى فعاليّة شديدة عندما يكون DAS28 أكبر من 5.1 وفعاليّة متوسّطة عندما يكون أكبر من 3.2 وأصغر من 5.1 وفعاليّة منخفضة عندما يكون أكبر أو يساوي 2.6 وأصغر أو يساوي 5.1 في حين يعتبر هاجعاً عندما DAS28 أقل من 2.6. ويعتبر هذا المقياس من المقاييس سهلة الحساب ويمكن استخدامه في التجارب السريريّة والممارسة السريريّة.

ومن المقاييس المستخدمة (SDAI) الّذي ينتج من مجموع عدد المفاصل المتورّمة وعدد المفاصل المؤلمة من أصل 28 مفصلاً والتّقييم العام من قبل المريض(PtGA) والتّقييم العام من قبل الطّبيب (Provider Global Assessment) وقيمة البروتين الارتكاسيّ C. فهو لا يحتاج إلى معادلة حسابيّة ويكون سهل التّطبيق ويعتبر أكثر المقاييس حساسيّة ونوعيّة لتعديل خطّة العلاج. وتمّ إحداث أداة لتقييم الفعاليّة مشتقة

من (SDAI) يمكن استخدامها للتقييم في أيّ وقت هي (CDAI) وهي تماثل (SDAI) لكنّها لا تتضمّن قيمة البروتين الارتكاسي C.

وأخيراً يعتبر مقياس (PASII) و (RAPID3) أسهل المقاييس تطبيقاً كونهما لا يحتاجان تقييم عدد المفاصل المؤلمة أو المتورّمة ويمكن إتمامهما من قبل المريض في غرفة الانتظار أو الكترونيّاً عن بعد ممّا يجعلهما أكثر عمليّة. ولكلّ منهما ثلاثة مكوّنات منها مكوّنين مشتركين هما مقياس الألم (Visual Analog Scale Patient Pain Score) ومقياس تقييم الحالة العامّة (Patient Global Assessment) أمّا الثّالث فهو أداة تقييم الوظيفة وهي(Health Assessment Questionnaire II) في (PASII) و (Multidimensional HAQ) في (RAPID3).[24]

علاج الدّاء الرّوماتوئيديّ

عندما يتمّ تشخيص الداء الرّوماتوئيدي فإنّ هدف العلاج هو الوصول إلى الهجوع أو على الأقلّ الوصول إلى فعاليّة منخفضة للمرض وذلك خلال ستّة أشهر من بدء العلاج من أجل منع حدوث الأذيّة المفصليّة والعجز والتظاهرات الجهازيّة.

حاليّاً يوجد العديد من الخطوط الدوائيّة المتوفّرة للعلاج تشمل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والستيروئيدات السكريّة والأدوية المعدّلة لسير المرض وكابتات المناعة،كما يتم دعم العلاج الدوائي بعلاج غير دوائي كالعلاج الفيزيائيّ للحفاظ على حركيّة المفاصل.[13]

إنّ العلاج بمضادّات الالتهاب غير الستيروئيديّة يعتبر غير معدّل لسير المرض ويتمّ في المراحل الباكرة لتخفيف الأعراض وقبل تأكيد التشخيص.

وحسب التّوصيات الحديثة للكليّة الأمريكية للروماتيزم 2021 فإنّ القرار العلاجيّ يجب أن يكون مشتركاً بين الطّبيب والمريض كما يجب أن يقيّم العلاج خلال ثلاثة أشهر من بدئه، وتقيّم فعاليّة المرض باستخدام أحد مقاييس (ACR) الموصى بها.

إنّ العلاجات الموصى بها هي الأدوية المعدّلة لسير المرض التّقليديّة (csDMARDs) وتشمل الهيدروكسي كلوروكين والليفلونوميد والسّلفاسالازين والميثوتركسات، والأدوية البيولوجيّة المعدّلة لسير المرض (bDMARDs) وتشمل مثبّطات العامل المنخّر للورم(TNF inhibitors) ومثبّطات مستقبلات الإنترلوكين 6 (IL6Receptor inhibitor) والأضداد الموجهة ضدّ (CD20) كالرّيتوكسيماب، ومثبّطات التّنبيه المشترك للخلايا التّائيّة كالأباتاسيبت. وأخيراً الأدوية المعدّلة لسير المرض الموجّهة نحو الهدف (tsDMARDs) كمثبطات الجانوس كيناز (JAKi) وتشمل التوفاسيتينيب و الأوباداسيتينيب و الباريسيتينيب.

يوصى بقوّة بالبدء بالعلاج الأحاديّ بالميثوتركسات عند المرضى المشخصّين حديثاً الّذين لديهم فعاليّة متوسّطة إلى عالية، كما يوصى بقوّة بالبدء بالعلاج المعدّل لسير المرض دون علاج طويل الأمد (أكثر أو يساوي ثلاثة أشهر) بالستيروئيدات السّكريّة. ويوصى شرطيّاً في حالة الفعاليّة المنخفضة بالبدء بالهيدروكسي كلوروكين ثمّ السّلفاسالازين ثمّ الميثوتركسات ثمّ الليفلونوميد.

يعتبر الميثوتركسات أكثر الأدوية استخداماً في العلاج حيث يوصى شرطيّاً باستخدامه فمويّاً أكثر من استخدامه تحت الجلد، ويوصى برفع الجرعة حتى 15 ملغ أسبوعيّاً خلال 4–6 أسابيع من بدء العلاج، وفي حال حدوث أعراض عدم تحمّل للعلاج يوصى بتقسيم الجرعة على 24 ساعة أو تحويل طريق الإعطاء إلى تحت الجلد أو رفع جرعة الفوليك أسيد أو الفولينيك أسيد،كما يوصى شرطيّاً بالتحويل إلى الطريق تحت الجلد قبل إضافة دواء آخر معدّل لسير المرض في حال لم يصل المريض إلى الهدف وهو على العلاج الفمويّ. أمّا المرضى الّذين لم يتمّ ضبط المرض لديهم على الجرعة العظمى من الميثوتركسات فيوصى عندهم بالعلاج البيولوجيّ أو الأدوية المعدّلة للمرض الموجّهة نحو الهدف، وفي حال لم يتمّ ضبط المرض يوصى بالتّبديل بصنف آخر من الأدوية البيولوجيّة وليس بدواء آخر من الصنف نفسه. كما يوصى شرطيّاً بإضافة وتعديل الأدوية المعدّلة لسير المرض أكثر من الاستمرار بالستيروئيدات للبقاء على الهدف العلاجيّ.

أمّا بالنسبة لخفض أو إيقاف الأدوية فإنّ (ACR) توصي بالاستمرار بالعلاج بنفس الجرعات وعدم التّخفيض إلّا بعد مرور 6 أشهر على الأقلّ والمرض بحالة هجوع أو فعاليّة منخفضة، كما توصي بخفض الجرعات بدون الإيقاف، وفي حال كان المرض بحالة هجوع أو فعاليّة منخفضة عند مريض يأخذ علاجاً بيولوجيّاً أو هدفيّاً مع الميثوتريكسات فيوصى بالإيقاف التّدريجيّ للميثوتركسات دون إيقاف العلاج البيولوجيّ أو الهدفيّ.

يتمّ علاج العقيدات الرّثيانيّة تحت الجلد بالميثوتركسات في حال فعاليّة المرض متوسّطة أو شديدة ،ويوصى بتحويل العلاج إلى دواء آخر معدّل لسير المرض في حال ترقي العقيدات الرثيانيّة خلال العلاج بالميثوتركسات. أمّا الإصابة الرئويّة فيوصى بالعلاج بالميثوتركسات للمرض متوسط إلى عالي الفعاليّة في حال كانت الإصابة الرئويّة خفيفة سواءً بالطرق الهوائيّةأو البرانشيم الرئوي. في حين أنّ علاج المرضى الّذين لديهم قصور قلب احتقانيّ مع زلّة تنفسية درجة ثالثة أو رابعة حسب سلّم (NYHA) وفعاليّة متوسطة أو عالية رغم العلاج بالأدوية التقليديّة المعدّلة لسير المرض يتمّ بأحد الأدوية البيولوجيّة غير مضادات العامل المنخر للورم. أمّا المرضى الّذين لديهم قصّة أمراض لمفاويّة تكاثريّة فيفضّل عندهم العلاج بالريتوكسيماب. وبالنّسبة للأمراض الكبديّة كتشحّم الكبد غير الكحولي الّذين لديهم أنزيمات كبديّة طبيعية ووظائف كبد طبيعيّة مع فعاليّة متوسطة أو عالية للرّوماتوئيد فيوصى عندهم بالعلاج بالميثوتركسات.وفي حالة وجود سوابق إنتانات خطيرة خلال 12 شهراً السابق يوصى بالعلاج بأحد الأدوية التقليديّة المعدّلة لسير المرض وفي حالة عدم الاستجابة للعلاج بالأدوية التقليدية يوصى بالأباتاسيبت كعلاج مفضّل بين الأدوية البيولوجيّة.[25]

الفصل الثّالث:

مشعر تباين توزّع الكريّات الحمر (RDW)

يعتبر مشعر تباين توزّع الكريّات الحمر (Red Blood Cell Distribution Width) مشعراً سهلاً ورخيصاً يعكس عدم تجانس حجم الكريّات الدّمويّة الحمراء، وهو يستخدم بشكل تقليديّ لتفريق أنواع فقر الدّم، لكن حديثاً ظهر له دورٌ في العديد من الأمراض كالأمراض القلبيّة الوعائيّة و الخثارات الوريديّة والسّرطانات والدّاء السّكري والأمراض الصّدريّة وأمراض الكبد والكلية.

ورغم وجود العديد من الأمور التحليليّة و الديموغرافيّة التي تؤثّر في (RDW) فقد كان لزيادة قيمة (RDW) قيمة تنبؤيّة سلبيّة عالية لتشخيص العديد من الأمراض، كما كان لها قيمة إنذاريّة في تقديم معلومات حول الأنذار قصير وطويل الأمد، و قد أظهرت عدّة دراسات أنّ هذا المشعر يعتبر عامل خطر مستقلّاً وقويّاً للوفيّات عند الجمهرة العامّة.

رغم أنّه لم يتم إثبات كون (RDW) يعتبر كعامل خطر مستقلّ أو هو ظاهرة تعكس عدم الاستتباب البيولوجي والاستقلابي،لكنّه من المنطقي اقتراح توسيع استخدام هذا المشعر خارج نطاق التشخيص التّفريقيّ لفقر الدّم بعوز الحديد عن فقر الدم بسياق التلاسيميا.

إنّ زيادة قيمة (RDW) تعكس عدم انتظام في استتباب الكريّات الدّمويّة الحمراء من حيث الإنتاج والتصنيع في نقي العظم ومدّة الحياة في الدّم المحيطي و هذا يعود إلى عدّة اضطرابات استقلابيّة كقصر طول القسيم الانتهائي و الشدّة التأكسديّة و الالتهاب و سوء الحالة التغذويّة واضطراب الشّحوم وفرط التوتّر الشّرياني و اضطراب وظيفة الإريثروبيوتين.

تأخذ الكريّات الحمراء شكلاً قرصيّاً مقعّر الوجهين وهي لا تحتوي نواة ويبلغ قطرها بين 6–8 ميكرومتر وثخانتها حوالي 2 ميكرومتر و حجمها بين 80–100 فيمتولتر، ولكن تحت عدّة ظروف فإنّ الكريّات الحمراء قد يحدث فيها زيادة أو نقصان في الحجم حيث تسمح مرونة الغشاء البلازميّ والمحتوى النسبيّ من الجزيئات داخل الخلويّة كالهيموغلوبين بالتمدّد حتّى 150 فيمتولتر و بالانكماش حتّى 60 فيمتولتر دون فقد استمراريّة الغشاء أو حدوث أذيّة خلويّة.وإنّ درجة عدم تجانس حجم الكريّات الحمراء تعرف باختلاف شكل الكريّات الحمر(Anisocytosis)، ويتم قياسها عبر معادلة بسيطة حيث يتم قسمة الانحراف المعياري لحجوم الكريّات الحمراء على حجم الكريّة الحمراء الوسطي ثمّ يضرب الناتج بمئة ليتمّ التعبير عن الرقم كنسبة مئويّة وتسمّى هذه القيمة (RDW).

إنّ ملاحظة قيم (RDW) أقلّ من القيم المرجعيّة غير شائع ولا قيمة سريريّة له إن وجد،بينما ارتفاع قيم(RDW) فوق القيم المرجعية المحدّدة حسب الجهاز المستخدم يعكس وجود اختلاف أشكال الكريّات الحمر

بسبب وجود كريّات كبيرة و صغيرة معاً.كما أنّ القيم المرجعيّة لمشعر (RDW) ترتبط بشدّة بنوع المحلّل الّذي يتم استخدامه.

ويعتبر هرمون الإريثروبيوتين الّذي ينظّم إنتاج نقيّ العظم ونضج وبقيا الكريّات الحمراء واحداً من المحددات الكبرى لمشعر (RDW) فمن المثبت أنّ وجود إنتاج غير طبيعي لهذا الهرمون أو نقص استجابة له يسبّب ارتفاعاً تدريجيّاً في قيم (RDW).وقد ذكر في الأدب الطبّي أنّ قيم(RDW) ترتفع مع تقدّم العمر، ولم يلاحظ فرق في القيم بين الجنسين،وقد أظهرت دراسة (Saxena and wong) أنّ قيم (RDW) أعلى بشكل واضح عند العرق الأسود من باقي الأعراق.كما أظهرت دراسات أخرى زيادة في قيم (RDW) بعد التّمرين الفيزيائيّ وعند الحوامل في مراحل محدّدة من الحمل.

إنّ المحلّلات الدّمويّة الأوتوماتيكيّة الحديثة تنتج سلسلة من المدرجات الإحصائيّة (Histograms) عبر رسم مخطّطات (Plotting) للإشارات المأخوذة من كلّ كريّة عند مرورها عبر أقنية خاصّة.و يعتبر منحنى التّوزّع لحجم الكريّات الحمراء جزءاً ثابتاً من تحليل الدّم الآليّ للكريّات الحمراء الّذي تقدّمه جميع المحللات الدّمويّة.لكن عدم وجود توافق بين أجهزة التّحليل الدمويّ من الممكن أن يعتبر محدّداً جديّاً لإمكانيّة مقارنة قيم (RDW) المأخوذة بمحلّلات دمويّة مختلفة.

إنّ استخدامات (RDW) عديدة حيث يفيد في تصنيف فقر الدم بالمشاركة مع حجم الكريّة الحمراء الوسطيّ(MCV) ، كما تمّ إجراء العديد من الدّراسات حول دور (RDW) في الأمراض المختلفة و حسب هذه الدّراسات فإنّ (RDW) قد يكون مشعراً تنبّؤيا لحدوث قصور القلب و إنذاره قصير وطويل الأمد.كما يوجد العديد من الدراسات حول علاقة (RDW) بالدّاء السّكري و أمراض السّرطان و الخثار الوريدي و أمراض الرّئة والكبد والكلية وغيرها.

أمّا آليّات تأثّر قيمة (RDW) بالأمراض المختلفة فعديدة، حيث إنّ العديد من الاضطرابات البيولوجيّة و الاستقلابيّة تؤثّر في تصنيع الكريّات الحمراء في نقيّ العظم، كما أنّ قصر طول القسيم الانتهائيّ يعتبر علامة واسمة لكبر حجم الخليّة و تترافق مع العديد من الأمراض المتعلّقة بتقدم السنّ كأمراض القلب والأوعية والسرطانات و الإنتانات.ويضاف إلى ذلك انخفاض الدّفاعات المضادّة للأكسدة الّذي يعتبر عامل خطر مستقلاً لكلّ أسباب الوفيّات القلبيّة وغير القلبيّة، حيث إنّ الشدّة التأكسديّة لها دور مؤثّر في استتباب الكريّات الحمراء و مدّة حياتها، و كنتيجة فإنّ نقص تركيز مضادّات الأكسدة تترافق مع ارتفاع قيم (RDW).كما أن الالتهاب يؤثّر عبر السّيتوكينات المحرّضة للالتهاب في اصطناع وفعاليّة الإريثروبيوتين ممّا يسبب ارتفاع قيمة (RDW) حيث إنّ الالتهاب يؤدّي إلى اختلاف حجم الكريّات الحمر عبر تأثيره في استقلاب الحديد و خلل الاستجابة للإريثروبيوتين ممّا يسبّب خلل نضج الكريّات الحمر و عبور العديد من الكريّات الحمر غير النّاضجة إلى الدّم المحيطيّ بالإضافة إلى قصر مدّة البقيا للكريّات الحمر في الدّوران.

تذكر بعض الدّراسات أن تباين حجوم الكريّات الحمراء قد يزيد لزوجة الدّم و بالتّالي قد يعيق جريان الدّم في الأوعية الدّقيقة وكنتيجة فإنّه يضخّم التّأثيرات النّاجمة عن الانسداد الوعائيّ الموجود مسبقاً عند مرضى الخثار الوريديّ و الأمراض القلبيّة الوعائيّة ، و قد يكون علاج اختلاف حجم الكريات الحمر هدفاً للعلاج المستقبليّ لتقليل الخطر القلبي الوعائي .[26]

علاقة (RDW) بالأمراض المناعيّة الذّاتيّة

جذبت العلاقة بين (RDW) والأمراض غير الدّمويّة المزيد من الاهتمام خلال السّنوات الأخيرة ،حيث أظهر الدّليل الطبّي أن قيمة (RDW) ترتفع في عدّة أمراض مناعيّة ذاتيّة وقد يترافق ارتفاعها مع فعاليّة المرض واختلاطاته.وحسب هذه الدّراسات المتزايدة فقد يكون من الممكن استخدام (RDW) كمشعر جيّد لتقدير فعاليّة المرض في العديد من الأمراض المناعيّة الذّاتيّة وذلك رغم وجود العديد من الواسمات الحيويّة لتقدير فعاليّة المرض كسرعة التثقّل و البروتين الارتكاسي C، لكنّ (RDW) يتميّز بعدّة نقاط إيجابيّة وهي كونه متوفّراً بسهولة عبر تحليل الدّم الرّوتينيّ دون تكلفة إضافيّة كما يتميّز بأنه لا يتأثر كالواسمات التّقليديّة بالإنتانات، ويمكن أن يعبّر عن الحالة الالتهابيّة طويلة الأمد على عكس (ESR,CRP) الّتي تعبّر عن الحالة الالتهابيّة قصيرة الأمد.

وقد أظهرت العديد من الدّراسات وجود ترابط إيجابيّ بين (RDW) والواسمات الالتهابيّة (ESR,CRP) الّتي تستخدم عادةً لتقدير فعاليّة المرض المناعي الذّاتي وبالتّالي فمن المنطقيّ التّحقّق من إمكانيّة استخدام (RDW) كمشعر لتقدير فعاليّة المرض. وفي هذا السّياق أجريت عدّة دراسات أظهرت وجود ارتفاع في قيم (RDW) عند مرضى الذّئبة الحماميّة الجهازيّة مقارنةً بالأصحاء و بغضّ النّظر عن وجود فقر الدم أو عدمه .وقد تبيّن حسب هذه الدّراسة وجود ترابط إيجابيّ بين قيمة (RDW) وكلّ من سرعة التثقّل و البروتين الارتكاسي C ومشعر فعاليّة المرض للذّئبة الحماميّة الجهازيّة.

وفي دراسات أخرى تبيّن وجود ارتفاع في قيمة (RDW) عند مرضى أدواء الأمعاء الالتهابيّة وقد تمّ تفسير هذا الارتفاع بآليّتين هما الالتهاب المزمن و فقر الدّم بعوز الحديد،كما أظهرت الدّراسات وجود ترابط إيجابيّ مع الفعاليّة لكلّ من داء كرون والتهاب الكولون القرحيّ. كما بيّنت العديد من الدّراسات وجود قيم (RDW) عالية عند مرضى التهاب الفقار المقسّط و مرضى متلازمة جوغرن البدئيّة كما تبيّن وجود ترابط إيجابيّ بين (RDW) ومشعرات الفعاليّة للأمراض السّابقة.[27]

علاقة مشعر تباين توزّع الكريّات الحمراء مع الدّاء الرّوماتوئيدي ومراجعة مفصّلة للدراسات السابقة حول الموضوع

قد تمّ دراسة العلاقة بين الدّاء الروماتوئيدي وفعاليّته و (RDW) في العديد من الدّراسات، ففي دراسة قام بها Lee وزملاؤه عام 2010 تبيّن وجود ارتفاع بقيم (RDW) عند مرضى الرّوماتوئيد مقارنة بمرضى التهاب المفاصل التّنكّسي بالإضافة إلى وجود ترابط إيجابيّ بين (RDW) و قيمة (CRP) عند المرضى بغضّ النّظر عن وجود فقر الدّم.

وقد وجد الباحثون أن (RDW) عند مرضى الرّوماتوئيد تترابط إيجابيّاً مع مشعر (DAS28) الّذي يستخدم لتقدير فعاليّة الدّاء الرّوماتوئيديّ.ولكنّ هذا التّرابط لم يكن موجوداً في دراسة Rodríguez– Carrio وزملائه وذلك قد يكون بسبب ضعف قوّة الدّراسة وصغر حجم العيّنة الّتي كانت حوالي 30 مريضاً.

كما أظهرت الدّراسات أنّ زيادة قيم (RDW) عند مرضى الرّوماتوئيد تترافق مع زيادة الخطر القلبي الوعائي، حيث وجدت دراسة حديثة ترابطاً سلبيّاً مستقلّاً عن كلّ من (باقي الموجودات السريريّة ومدّة المرض والعلاجات المستخدمة وعوامل الخطورة الأخرى) بين (RDW) و الخلايا سليفة البطانيّة (Endothelial Progenitor Cells) وهذا الترابط يشير إلى أنّ الأذيّة البطانيّة وخلل إصلاح الأوعية الدمويّة تتوسّط العلاقة بين (RDW) والخطر القلبي الوعائي عند مرضى الرّوماتوئيد.[27]

لا تزال إمكانيّة تفسير قيمة (RDW) كمشعر التهابي مستقل عن وجود فقر الدم غير واضحة بشكل تامّ.ففي دراسة إيطاليّة حشديّة راجعة عام 2009 شملت 3845 مريضاً خارجيّاً (1575رجلاً و2270 امرأة) في مشفى جامعة (Verona) بأعمار تتراوح بين 35 و98 سنة حيث تمّ تقسيم المرضى حسب قيمة (RDW) إلى ربيعات وتبيّن أنّ المرضى في الرّبيّع الأعلى لديهم قيم خضاب الدم وحجم الكريّة الوسطيّ أقلّ وأعمارهم متقدّمة أكثر ولديهم قيم أعلى من سرعة التثفّل والبروتين الارتكاسي C. وكنتيجة لهذه الدّراسة تبيّن وجود علاقة مستقلّة بين (RDW) وكل من (ESR–CRP) بعد تحييد عدّة عوامل كفقر الدّم والعمر والجنس[28]

وفي نقد على الدّراسة السّابقة تمّ نشر دراسة أجريت عام 2010 في كوريا الجنوبيّة حيث تمّ قياس كل من (RDW–ESR–CRP) عند 561 مريضاً لديهم داء روماتوئيدي و 131 مريضاً لديهم داء تنكّسي وتبيّن وجود ترابط إيجابيّ هامّ بين قيمة (RDW) و كلّ من (ESR) و(CRP) عند مرضى الدّاء الروماتوئيدي فقط .وبعد تقسيم المرضى إلى مجموعتين حسب وجود فقر الدّم عند المرضى (مجموعة فقر الدّم عندما الخضاب أقل من 13 غ/دل عند الرجال و أقل من 12 غرام/دل عند النّساء) حيث شملت مجموعة فقر الدّم 341 مريضاً و مجموعة أسوياء الخضاب وشملت 220 مريضاً،فتبيّن وجود ترابط إيجابيّ فقط بين (RDW) و (CRP) دون (ESR).وكنتيجة فإن (RDW) ترتبط بالالتهاب لكنّها تتأثّر بفقر الدّم.[29]

وفي دراسة بين عامي 2008 و2015 على 222 مريض داء روماتوئيدي و 78 مريض التهاب مفاصل تتكّسي و150 مريض التهاب فقار مقسّط تمّ قبولهم في مستشفى (Changzheng) في الصّين ومجموعة شواهد من المراجعين الخارجيّين للمشفى بلغ عددها 126 شخصاً سليماً، وقد تمّ استبعاد المرضى الّذين لديهم أمراض دمويّة أو نقل دم حديث أو أمراض كلويّة أوكبديّة أوالتهابيّة أخرى .حيث تبيّن وجود ارتفاع في قيمة (RDW) عند مرضى الرّوماتوئيد حيث كانت حساسيّة (RDW) 61.7% و نوعيّتها 65.3% عند القيمة الحدّيّة 14.05. وبدراسة تأثير انخفاض قيمة الخضاب على مستويات(RDW) فتبيّن أنّ انخفاض قيمة الخضاب عند مرضى الرّوماتوئيد تترافق مع ارتفاع قيم(RDW) بشكل هامّ (أي ترابط سلبيّ بين قيم الخضاب ومشعر تباين توزّع الكريّات الحمر عند مرضى الرّوماتوئيد) وفي ذات الدّراسة تبيّن عدم وجود ترابط بين قيمة (RDW) والمشعرات الالتهابيّة عند مرضى الرّوماتوئيد .باستثناء وجود علاقة ترابط إيجابي مع قيمة (CRP) عند مرضى الرّوماتوئيد. وعند تقسيم المرضى إلى أسوياء الخضاب و ناقصي الخضاب تبيّن وجود ترابط إيجابي بين (RDW) و (CRP) فقط عند مجموعة أسوياء الخضاب.وكان ذلك مخالفاً لدراسات سابقة وقد يعود ذلك لاختلاف مجموعة الدّراسة.وقد كان من محدّدات هذه الدّراسة أنّه تمّ دراسة العلاقة مع فقر الدّم دون تحديد العوامل المؤثّرة على الخضاب كوجود عوز الحديد أو عوز فيتامين B9 أو عوز فيتامين B12أو وجود انحلال دموي أو مستوى الإريثروبيوتين، كما لم يتمّ الرّبط مع أحد مشعرات فعاليّة المرض كمشعر (DAS28).[30]

كما يوجد المزيد من الدّراسات حول العلاقة بين (RDW) والدّاء الروماتوئيدي وفعاليّته سيتمّ التفصيل بها حاليّا ومقارنتها لاحقاً مع نتائج دراستنا:

حيث أظهرت عدّة دراسات علاقة بين قيمة (RDW) و العديد من الأمراض الالتهابيّة بما فيها الدّاء الرّوماتوئيدي حيث أظهرت دراسة أجريت في المكسيك عام 2017 في لتحديد الأهميّة السّريريّة لقيمة (RDW) عند 699 مريضاً خارجيّاً لديهم أحد الأمراض التّالية:220 مريضاً لديهم التهاب مفاصل تّتكّسي و322 مريضاً لديهم دّاء روماتوئيدي (225 ليس لديهم فعاليّة و97 مريضاً لديهم فعاليّة) و69 مريضاً لديهم التهاب فقار مقسّط منهم 24 مريضاً لديهم فعاليّة و88 مريضاً لديهم ألم الليف العضلي، وقد تمّ استبعاد المرضى الّذين أعمارهم تحت 18 سنة والّذين لديهم فقر دم بعوز الحديد أوإنتان فعّال أومرض مناعيٍّ ذاتيّ مرافق أوصداف جلديّ أوسكريّ أوتشمّع كبد أونزف خلال 6 أشهر السّابقة أوقصور كلوي مزمن أو حمل أو سرطان أو أحد أدواء الأمعاء الالتهابيّة.وقد كان متوسّط العمر للعيّنة 52 سنة وكانت نسبة النّساء 86.9%.وقد أظهرت الدّراسة ارتفاعاً هامّاَ بقيمة (RDW) عند مرضى الرّوماتوئيد مقارنة بمرضى التهاب المفاصل التّتكّسي ومرضى ألم اللّيف العضلي وكذلك عند مرضى المقسّط مقارنة بالتّتكسيّ وألم اللّيف العضلي.كما أظهرت ارتفاع قيم (RDW) بشكل مهمّ إحصائيّا عند مرضى الدّاء الرّوماتوئيدي الفعّال مقارنة مع المرض غير الفعّال.وقد أظهرت هذه الدّراسة أنّ وجود اختلاف أحجام الكريّات الحمراء (RDW>15%) يفيد بالتمييز بين المرض المفصلي الالتهابي والمرض المفصلي غير الالتهابي بحساسيّة (95%–48) ونوعيّة (95%–66) .كما تمّ تقييم تأثّر (RDW) بالمتغيّرات الأخرى كالعمر

والجنس والتّدخين وقيمة خضاب الدّم حيث تبيّن أنّ احتمال حدوث اختلاف أشكال الكريّات الحمر أعلى عند الرّجال والبدينين و المدخّنين.وكنيجة نهائيّة للدّراسة تبيّن وجود ارتفاع مهمّ بقيم (RDW) عند مرضى الرّوماتوئيد و اعتلال الفقار والمفاصل مقارنةً بمرضى الدّاء التنكسي و ألم الّيف العضليّ، وكانت النّتيجة أنّه يمكن استخدام قيمة (RDW) كمشعر لتمييز الأعراض المفصليّة الالتهابيّة عن غير الالتهابيّة.[31]

وفي دراسة راجعة أجريت في إسبانيا عام 2014 لتقييم وجود علاقة بين قيمة (RDW) والخطر القلبي الوعائي من جهة وفعالية المرض من جهة أخرى عند مرضى الدّاء الرّوماتوئيدي حيث شملت 160 مريضاً مشخصّاً وتمّت مقارنة تغّير قيم (RDW) عند التشخيص وبعد 6 و 12 شهراً من التّشخيص وحساب القيمة التّراكميّة لمشعر (RDW) حيث أشارت النتيجة إلى أنّ ارتفاع قيم (RDW) خلال السّنة الأولى ترافق مع حصيلة مرض أسوأ من النّاحية القلبيّة الوعائيّة.وفي الدّراسة نفسها تم تحليل العلاقة بين قيم (RDW) عند 110 مرضى داء روماتوئيدي وفعاليّة المرض وتظاهراته السّريريّة حيث تمّ تحليل الخصائص الدّيموغرافيّة والسّريريّة للمرضى بالمقارنة مع قيم (RDW) حيث تبيّن كون المرضى الأكبر سنّاً لديهم قيم(RDW) أعلى ولكن لديهم مدّة المرض أطول.وتبيّن بتحليل الارتباط بواسطة أختبار سبيرمان وجود ترابط إيجابيّ بين قيم (RDW) من جهة وسرعة التّثّقل (r=0.279,p=0.006) وCRP (r=0.288,p=0.005) ومشعر الفعاليّة DAS28(r=0.298,p=0.001) وHAQ(r=0.305,p=0.002) من جهة أخرى.وكنتيجة لهذه الدّراسة فإنّ قيمة (RDW) يمكن أن تكون مشعراً باكراً للخطر القلبي الوعائيّ عند مرضى الرّوماتوئيد عند بدء المرض ومؤشّراً لفعاليّة المرض عند المرضى المشخصين .[32]

وفي دراسة أجريت في تركيّا عام 2015 ونشرت في عام 2018 على 120 مريض روماتوئيد من مراجعي العيادات منهم 47 مريضاً لديه فعاليّة سريريّة ومخبريّة و73 مريضاً هاجعاً سريريّاً و مخبريّاُ بالإضافة إلى 55 شاهداً سليماً،وقد تمّ استبعاد المرضى الّذين لديهم إنتانات أومرض جهازي آخر أورض سابق أونزف أو خباثة أو اضطرابات دمويّة.فقد كان متوسّط قيم (RDW) (15.2±2.9) في مجموعة الفعاليّة و(14.6±2) في مجموعة الهجوع و (13.4±1.4) في مجموعة الشاهد.حيث كان هناك فروق هامّة إحصائية بين المجموعات الثّلاثة (p value <0.01) و تبيّن أنّ قيم (RDW) كانت أعلى عند مجموعة المرضى مقارنةً بمجموعة الشّواهد كما كانت أعلى عند مجموعة الفعاليّة مقارنةً بمجموعة الهجوع. كما قد تمّ تقسيم المرضى إلى مجموعة إيجابيّة العامل الرّوماتوئيدي ومجموعة سلبيّة العامل الرّوماتوئيدي وتبيّن أنّ قيمة (RDW) كانت أعلى عند المرضى الّذين لديهم إيجابيّة العامل الرّوماتوئيدي مقارنة مع المرضى سلبيّي العامل الرّوماتوئيدي.وكنتيجة لهذه الدراسة يمكن القول أنّ قيمة (RDW) يمكن أن تكون مشعراً للمتابعة وتحديد شدّة الدّاء الروماتوئيدي. وبما أنّه من المعلوم أنّ عمر الكريّات الحمراء حوالي 120 يوماً فإنّ التبدّلات السريعة في قيم (RDW) قد تكون أكثر قوّة من قيم (ESR) و (CRP) للتنبّؤ بالالتهاب المزمن عند مرضى الروماتوئيد الّذين لديهم إنتانات حادّة. ومن المهمّ الإشارة إلى أنّ محدّدات هذه الدّراسة هي صغر حجم العيّنة بسبب قلّة انتشار المرض بالإضافة إلى أنّه لم يتمّ استخدام مشعر

فعاليّة المرض كال(DAS28) لتحديد الفعاليّة لعدم وجود المعلومات الكافية في السّجلّات الطبّيّة إنّما تمّ الاعتماد على الفعاليّة السريريّة والمخبريّة ،كما أنّ أغلب مرضى الرّوماتوئيد في هذه الدّراسة كان لديهم فقر دم مزمن و لم يتمّ أخذ قيم الخضاب أو الفيتامين B9 وB12 الّتي تؤثّر على (RDW) بعين الاعتبار.[33]

وفي دراسة تركيّة راجعة على المرضى الخارجيّين نشرت عام 2016 قارنت قيم (RDW) بين 100 مريض داء روماتوئيدي(95% منهم نساء ومتوسّط العمر 57±8.43 سنة) و 100 شاهداً من مراجعي العيادات لشكاوى ميكانيكية كألم أسفل ظهر أو ألم الرقبة أو غيرهاّ (95% منهم نساء و متوسّط العمر57.50±8.55 سنة)،وتمّ استبعاد المرضى الّذين لديهم أمراض مناعيّة ذاتيّة أخرى أو إنتانات حادّة أو مزمنة أو خباثات أو أمراض كبديّة أوكلويّة أو أمراض دمويّة أو نقل دم خلال آخر أشهر أو حمل أو نفاس أوا رتفاع توتّر شرياني أو بدانة أو سكّري أو مرض قلبي وعائي أو تدخين.حيث كانت قيم (RDW) أعلى عند مرضى الروماتوئيد مقارنةً مع الشّواهد و كان المرضى الّذين لديهم قيم (RDW>14.8) لديهم مشعر فعالية أعلى بشكل هام إحصائيّا، كما أظهرت الدّراسة أنّ قيم (RDW) كانت أعلى بشكل مهمّ عند مرضى الفعاليّة المتوسّطة (15.82±2.27) و الفعاليّة الشّديدة (15.56±1.15) مقارنةً مع المرضى الهاجعين (14.49±1.87) وكنتيجة كان هناك ترابط إيجابيّ بين قيمة (RDW) وقيمة (DAS28) و درجة الألم، كما أظهرت نفس الدّراسة أنّ قيم (RDW) عند المرضى الّذين ليس لديهم فقر دم (Hb>13 g/dl عند الرّجال و Hb>12 g/dlعند النّساء) كانت ذات ترابط إيجابي مع قيم (DAS28) ودرجة الألم وسرعة التّثقّل.وقد كانت حساسيّة ونوعيّة (RDW) مشابهة لسرعة التثقّل و أفضل من (CRP) في الإشارة إلى فعاليّة المرض و هذا يعني أنّ (RDW) يتأثّر بالالتهاب وليس فقط بوجود فقر الدّم. [34]

وفي دراسة صينيّة في مشفى جامعة (Fujian) نشرت عام 2017 على 670 مريض داء روماتوئيدي(517 امرأة و163 رجلاً) بعد استبعاد مرضى فقر الدّم وارتفاع التّوتّر الشّرياني والسكري والأمراض المناعيّة الذّاتيّة الأخرى والبدانة والحوامل والأشهر الستّة الأولى بعد الولادة. بالإضافة إلى 229 مريض داء تنكسي و899 شواهد أصحّاء .حيث تمّ تحليل الارتباط بين (RDW) من جهة وكلّ من (ESR) (CRP) و(IL6) و(IL10) و(TNFα) من جهة أخرى للتّحقق من إمكانيّة استخدام (RDW) كمقياس يشير للالتهاب عند مرضى الدّاء الرّوماتوئيدي، وقد أظهرت نتائج الدّراسة أنّ قيم (RDW) كانت أعلى عند مرضى الدّاء الرّوماتوئيدي مقارنةً مع مرضى الدّاء التنكسي و الأصحاء كما كانت قيمة (RDW) تترابط بشكل إيجابيّ مع كل من (ESR) و(CRP) و(IL6) و(TNFα) وبشكل سلبيّ مع (IL10).وقد كان لهذه الدّراسة عدّة محدّدات كعدم دراسة العلاقة في حال وجود فقر الدّم بسبب استبعاد المرضى الّذين لديهم فقر دم وكذلك عدم استبعاد المدخّنين والكحوليّين كونها تؤثّر على قيمة (RDW) ويضاف إلى ذلك عدم المقارنة بين المرض الباكر و المرض المثبت كون معظم مرضى الدّراسة كانت لديهم مدّة مرض طويلة.وكنتيجة للدّراسة فقد كانت قيمة (RDW) أعلى عند مرضى الروماتوئيد وترتبط بدرجة الالتهاب عندهم و بالتّالي من الممكن استخدامها كمشعر للفعاليّة الالتهابيّة عندهم.

وحول سبب تغيّر قيمة (RDW) في الدّاء الرّوماتوئيدي فحسب Pretorius et al الّذين استخدموا المجهر الالكترونيّ الماسح (Scanning Electron Microscopy) لدراسة التّركيب الدّقيق للكريّات الحمراء تبيّن أنّ هذه البنية تتغيّر بالأمراض الالتهابيّة وقد تمّ اقتراح كون هذه التغيّرات بسبب تشكّل جذور الهيدروكسيل الّتي تقود بدورها للالتهاب. كما أنّ السّيتوكينات الالتهابيّة تتداخل في تشكّل الكريّات الدّمويّة الحمراء كما لها دور في ربط الوسائط الالتهابية بالمستقبلات السّطحيّة.ففي المراحل الباكرة يثبّط زيادة الإنترلوكين 6 نضج الكريّات الحمراء في نقيّ العظم عبر البروتين السّكري بيتا المرتبط بالغشاء (membrane–bound β–receptor glycoprotein 130 (gp130)). ممّا يقود الكريّات الحمراء غير النّاضجة للدّخول في الدّوران ممّا يسبب ارتفاع قيمة (RDW).[35]

وفي دراسة حالة–شاهد أجريت في جامعة بغداد في العراق عام 2018 لتقييم دور (RDW) في الدّاء الرّوماتوئيدي و علاقته مع الخصائص الدّيموغرافيّة والسّريريّة للمرضى، حيث تمّ دراسة 111 مريض روماتوئيد(88.3% منهم نساء) بعد استبعاد مرضى الإنتان والخباثة وأمراض النّسيج الضّام الأخرى وأمراض الكبد والكلية والدّرق و الأمراض الدّمويّة بالإضافة إلى الحوامل والأربعة أشهر التّالية للولادة. وقد تمّت مقارنتهم مع 97 شاهداً سليماً (78.4% منهم نساء)، وقد أظهرت النّتائج أنّ قيمة (RDW) كانت أعلى بشكل مهمّ إحصائيّاً عند المرضى مقارنةً مع الشّواهد ولم يكن هناك تأثير هامّ للخصائص السّريريّة والدّيموغرافيّة على قيمة (RDW) وقد كان كل من (RDW) و(ESR) اختبارين هامّين يمتلكان قيمة تنبّؤيّة إيجابيّة عالية للتّمييز بين المرضى والشواهد، لكن لم تظهر وجود علاقة هامّة إحصائيّاً بين قيمة (RDW) و مشعر (DAS28) أو (CDAI) أو (RF) أو(ACPA) أوالجنس أو العمر أو مشعر كتلة الجسم عند المرضى .وقد كان لهذه الدّراسة عدّة محدّدات منها صغر حجم العيّنة وعدم المقارنة مع مجموعة مرضى لديهم مرض آخر غير الرّوماتوئيد وكون معظم المرضى موضوعين على العلاج. [36]

وقد تمّ إجراء دراسة في النّمسا عام 2018 حول تأثير العلاج بالميثوتريكسات عند مرضى الرّوماتوئيد على قيمة (RDW) وتأثيره على القيمة التنبؤيّة لهذا المشعر في تحديد الخطر القلبي الوعائي عندهم ،حيث يؤثّر الميثوتريكسات في استقلاب حمض الفوليك و يسبّب العلاج به تغيّر في حجم الكريّات الحمراء الوسطيّ الّتي تدخل في حساب (RDW) ممّا يؤدّي إلى تغيّر في قيمة (RDW).وقد كانت دراسة راجعة على 385 مريضاً عند بدء المرض و عند آخر مراجعة للعيادة و كانت النتيجة أنّ المرضى الّذين يأخذون ميثوتريكسات كانت لديهم قيم (RDW) أعلى من المرضى الّذين لا يأخذون ميثوتريكسات و كنتيجة فقيمة (RDW) قد تفيد عند بدء التّشخيص فقط في التنبّؤ بالخطلر القلبي الوعائيّ.[37]

وفي دراسة مقطعيّة مستعرضة أجريت في عام 2020 على 134 مريض داء روماتوئيدي من مراجعي مشفى حكوميّ في الفيليبّين حول العلاقة بين قيمة (RDW) و (DAS28) وإمكانيّة استخدامه لتمييز المرضى الهاجعين عن الّذين لديهم مرض فعّال،حيث تمّ استبعاد المرضى الّذين لديهم فقر دم صغير الكريّات

(Mcv<80 fl) والمرضى الموضوعين على بريدنيزون بجرعة أكبر من 7.5 ملغ أو مايعادلها ومرضى الإنتان الفعّال ومرضى الخباثات ومرضى القلب والأوعية الدّمويّة ومرضى الدّرق ومرضى الكبد والكلية والأمراض المناعيّة الذّاتيّة الأخرى.وقد أظهرت الدّراسة أنّ قيم الخضاب كانت أقل وقيم سرعة التثقّل كانت أعلى عند المرضى الّذين لديهم فعّاليّة بينما لم تختلف قيم (RDW) بين المرضى الّذين لديهم فعاليّة والمرضى الّذين ليس لديهم فعاليّة.وبدراسة الارتباط بين (RDW) و (DAS28) تبيّن أنّ المساحة تحت المنحنى (AUC) هي 0.516 عند قيمة حدّيّة أكثر أو تساوي 14.2% مع حساسيّة 55.6% و نوعيّة 42.3% للتّنبّؤ بفعاليّة الروماتوئيد.

والخلاصة تبيّن عدم وجود علاقة ارتباط إيجابي بين قيمة (RDW) و مشعر (DAS28ESR) عند المرضى وكنتيجة لهذه الدراسة فإنّ قيمة (RDW) لا يمكن أن تشكّل مشعراً جيّداً لتقييم فعاليّة الرّوماتوئيد، وهذا يخالف أغلب الدّراسات السابقة الّتي أظهرت ترابطاً إيجابيّاً بين قيمة (RDW) و فعاليّة الرّوماتوئيد. وقد يكون ذلك بسبب الاختلافات الدّيموغرافيّة و العرقيّة حيث إنّ أغلب الدّراسات السّابقة كانت على الأتراك والصّينيين كما قد تعزى لاختلاف معايير الفعاليّة وعدم الفعاليّة المعتمدة في كلّ دراسة و اختلاف أنواع أجهزة التّحليل الدّموي.[38]

وفي دراسة مقطعيّة مستعرضة أجريت في عام 2021 في مصر في مشافي جامعة Zagazig شملت 60 مريضاً مشخّصاً لهم داء روماتوئيدي تبيّن وجود ترابط إيجابيّ بين (RDW) و كلّ من واسمات فعاليّة المرض (ESR,CRP and DAS28) وقد كانت نتيجة الدّراسة أنّه يمكن استخدام (RDW) كمشعر أأفضل من (ESR,CRP) لتقييم فعاليّة المرض عند مرضى الرّوماتوئيد.[39]

الباب الثّاني: القسم العمليّ

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

1-هدف البحث:

إثبات أنّ قيمة (RDW) عند مرضى الرّوماتوئيد أعلى بالمقارنة مع مجموعة شواهد أصحّاء ودراسة وجود علاقة ارتباط بين قيمة (RDW) و درجة فعاليّة المرض في عيّنة مرضى الدّاء الرّوماتوئيدي في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيّين.

2-مواد وطرائق الدّراسة:

- **نمط الدّراسة:** مقطعية مستعرضة (Cross Sectional) /حالة شاهد (Case Control).
- **مكان الدّراسة:** مشفى الأسد الجامعيّ و مشفى المواساة الجامعيّ بدمشق .
- **زمان ومدة الدراسة:** بدءاً من شهر تشرين الأوّل عام 2019 ميلاديّة حتّى شهر حزيران عام 2021ميلاديّة حيث اكتمل حجم العيّنة.
- **حجم العيّنة:** تمّ حساب حجم العيّنة باستخدام موقع(Raosoft.com) وكانت(135) مريضاً و (135) شاهداً بمستوى فاصلة الثّقة (95%).
- **معايير الاشتمال:**المرضى الّذين لديهم داء روماتوئيدي مشخّص سابقا أو حاليّاً حسب معايير التّصنيف لالتهاب المفاصل الرّوماتوئيدي حسب الكلّيّة الأمريكيّة لأمراض المفاصل والجمعيّة الأوروبيّة ضدّ الروماتيزم لعام 2010. بالإضافة إلى مجموعة شواهد أصحّاء بالاستجواب والفحص السريري مفصليا من مرافقي المرضى.
- **معايير الاستبعاد:** المرضى الحوامل أو في الفترة بعد الولادة ولمرضى الّذين أعمارهم تحت 16 سنة و المرضى الّذين لديهم مرض التهابي مناعي ذاتي آخر أوداء سكري أو قصور كلوي أومرض كبدي مزمن أو مرض دموي معروف أوسرطانات أوالّذين نقل لهم مشتقّات دمويّة خلال ستّة أشهر السّابقة .
- **أدوات الدّراسة:**

١- المعايير التّصنيفيّة لالتهاب المفاصل الرّوماتوئيدي حسب الكلّيّة الأمريكيّة لأمراض المفاصل والجمعيّة الأوروبيّة ضدّ الروماتيزم لعام 2010 [40]

٢- مشعر فعاليّة التهاب المفاصل الرّوماتوئيدي (DAS28-ESR).[22]

٣- مشعر تباين توزّع الكريّات الحمر (RDW) الّذي تمّ قياسه عن طريق المحلّل الآليّ (Medonic M20) في مشفى المواساة الجامعيّ والمحلّل الآليّ (SIEMENS ADVIA ®2120i) في مشفى الأسد الجامعيّ.

جدول رقم (2) معايير الجمعيّة الأوروبيّة ضدّ الرّوماتيزم و الكلّيّة الأمريكيّة لأمراض المفاصل2010:[40]

		عدد النقاط
1-إصابة المفاصل	مفصل كبير واحد	0
	2-10 مفاصل كبيرة	1
	1-3 مفاصل صغيرة	2
	4-10مفاصل صغيرة	3
	أكثر من 10 مفاصل بينها واحد صغير على الأقل	5
2-المناعيات	سلبية العامل الرثياني و سلبية ACPA	0
	إيجابية منخفضة لأحدهما	2
	إيجابية عالية لأحدهما	3
3-بروتينات الطور الحاد	CRP و ESRطبيعيان	0
	ESR/ CRPغير طبيعية	1
4-مدة الأعراض	أقل من 6 أسابيع	0
	أكثر أو يساوي 6 أسابيع	1

تشخيص الدّاء الرّوماتوئيدي يكون مؤكّداً عندما يكون عدد النّقاط أكثر أو يساوي (6) نقاط من أصل (10) نقاط

تمّ تقسيم الدّراسة إلى ذراعين. الأوّل لمقارنة قيمة (RDW) بين مرضى الرّوماتوئيد و الأشخاص الطّبيعيّين والثّاني لمقارنة قيمة (RDW) بين المرضى الهاجعين وذوي الفعاليّة المنخفضة والمتوسّطة و الشّديدة ولتحديد نوع العلاقة بين (RDW) ومشعر فعاليّة المرض(DAS28–ESR).

وتمّ أخذ الموافقة المستنيرة من جميع المشاركين بالبحث وعددهم (270) شخصاً.

وقد خضع جميع المرضى المشاركين في البحث لتقييم سريريّ ومخبريّ وقد تمّ تدوين النّتائج ضمن استبيان وقد تمّ عرض نموذج الاستبيان ضمن الملحقات في نهاية البحث.

التّقييم السّريريّ: شمل أخذ قصّة سريريّة مفصّلة وتوثيق المعلومات التّالية: العمر والجنس والعادات الحاليّة وظروف تشخيص المرض والشّكوى المفصليّة الحاليّة والأدوية المستخدمة والسوابق الجراحيّة . كما تمّ إجراء فحص سريري دقيق للجهاز المفصلي وتوثيق عدد المفاصل المؤلمة وعدد المفاصل المتورّمة وتقييم المريض الذّاتي لحالة صحّته العامّة باستخدام المقياس التّمثيليّ البصريّ(Visual analogue scale).

التّقييم المخبريّ: تمّ سحب دم وريدي لجميع المرضى وعددهم 135 مريضاً وإجراء تحاليل (CRP–ESR–CBC) وذلك عن طريق الأجهزة الموجودة في مخبريّ مشفيي الأسد و المواساة الجامعيّين ، وتمّ سحب تحليل (CBC) فقط للشّواهد الأصحّاء.

إنّ قيمة (RDW) الطّبيعيّة بين (11.5– 14.5%)حسب مخبر مشفى الأسد وبين (11–16%) حسب مخبر مشفى المواساة .

وبعد الانتهاء من الخطوات السّابقة تمّ تقسيم المرضى الى أربع مجموعات حسب مشعر (DAS28–ESR) كالتّالي: مجموعة المرضى ذوي الفعاليّة المرتفعة (DAS28>5.1) و مجموعة المرضى ذوي الفعاليّة المتوسّطة(DAS28>3.2 to 5.1) ومجموعة المرضى ذوي الفعاليّة الخفيفة(DAS28 from 2.6 to 3.2) ومجموعة المرضى الهاجعين (DAS28<2.6).

كما تمّ تقسيم المرضى حسب قيمة الخضاب إلى مجموعتين: مجموعة المرضى الّذين لديهم فقر دم (خضاب الدّم عند الذّكور أقل من 13 غ/دل وعند الإناث أقلّ من 12غ/دل حسب تعريف منظّمة الصّحة العالميّة) ومجموعة المرضى أسوياء الخضاب.وتمّ في الذّراع الأوّل مقارنة (RDW) بين المرضى والشّواهد في كلّ من المشفيين.وتمّ في الذّراع الثّاني مقارنة (RDW) مع درجة فعاليّة المرض في كلّ من المشفيين وفي كلا مجموعتي المرضى (أسوياء الخضاب ومرضى فقر الدّم).

3-الطّرق الإحصائيّة المتّبعة:

أجري التّحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائيّة للعلوم الاجتماعيّة (SPSS) (النّسخة 24)(IBM Corporation, Armonk, New York, USA) وكذلك برنامج Excel 2016. وقد تمّ اعتبار القيمة التّنبّؤيّة الأقلّ من 0.05 (P value < 0.05) مهمّ إحصائياً.

أ-الإحصاء الوصفي (Description Statistical):

للمتغيّرات الفئويّة: قمنا بالاعتماد على النّسب المئويّة والأشكال البيانيّة (Bar chart).

للمتغيّرات المتواصلة: تمّ استخدام مقاييس النّزعة المركزيّة (المتوسّط الحسابيّ والانحراف المعياري).

ب-الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical) :

لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعديّة قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

- اختبار ت ستودنت (t – student test) والتّعبير عنه بـ " t " لمقارنة المتغيّرات المتواصلة .

- اختبار كاي التربيعيّ (chi-square) والتّعبير عنه بـ " X^2 " لمقارنة المتغيّرات الفئوية ذات التّوزّع الطّبيعي.

- اختبار بيرسون (Pearson) لتقييم الارتباط بين (RDW) وفعاليّة المرض.

4-الاعتبارات الأخلاقية: تقتضي أخلاقيّات البحث العلميّ احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من الزّملاء الباحثين أم المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث وتتبنّى مبادئ أخلاقيّات البحث العلمي عامّة قيمتي العمل الإيجابي وتجنّب الضّرر وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتي الإعتبارات الأخلاقيّة خلال عملية البحث وفي بحثنا هذا سيتمّ الالتزام بالاعتبارات الأخلاقيّة من المصداقيّة والثّقة والالتزام بسريّة المعلومات من خلال العودة إلى سجلّات المرضى والحصول على النّتائج المخبريّة دون إلحاق الأذى بهم. وقد تمّ عرض نموذج للموافقة المستنيرة وللاستمارة الّتي استُخدمت في البحث ضمن الملحقات في نهاية البحث.

الفصل الثّاني: نتائج البحث

العيّنة المدروسة:

يبيّن الجدول رقم (3) توزّع العيّنة بحسب المشفى (مرضى و شواهد) حيث شملت العيّنة 135 مريضاً و 135 شاهداً وتمّت المقارنة بين مجموعة المرضى والشواهد و تمّ تقسيم المرضى إلى أربع مجموعات بحسب مشعر الفعاليّة (DAS28–ESR) والمقارنة بين المجموعات الأربعة كما تمّت المقارنة بعد تقسيم المجموعات بحسب قيمة الخضاب الدّموي إلى محموعة أسوياء الخضاب ومجموعة فقر الدّم.

جدول رقم (3) توزّع العيّنة بحسب المشفى / شواهد ومرضى/

	مشفى المواساة الجامعي		مشفى الاسد الجامعي		Total	
	Count	%	Count	%	Count	%
عينة المرضى	**64**	**50.0%**	**71**	**50.0%**	**135**	**50.0%**
عينة الشاهد	64	50.0%	71	50.0%	135	50.0%
Total	128	100.0%	142	100.0%	270	100.0%

جدول رقم (4) يوضح متوسّط العمر ومتوسّط (RDW) ومتوسّط خضاب الدّم (HB) لدى عيّنة الشواهد و المرضى في كلا المشفيين :

	الشّواهد مشفى المواساة	**العيّنات مشفى المواساة**	**الشّواهد مشفى الأسد**	**العيّنات مشفى الأسد**
متوسّط العمر (سنة)	**41.40±16.41**	**44.5±13.87**	**50.7±9.78**	**49.73±15.57**
متوسّط (RDW)	**13.55**	**15.65**	**13.55**	**16.61**
متوسّط الخضاب (غ/دل)	**13.43**	**12.08**	**13.55**	**11.19**

جدول رقم (5) يوضّح نسب توزّع عيّنة الشّواهد بحسب الجنس:

	شواهد مشفى المواساة	**شواهد مشفى الأسد**
إناث	**%72.46**	**%77.96**
ذكور	**%27.53**	**%22.03**

توزّعت عيّنة المرضى كما هو موضّح في الجدول رقم (6) بحسب الجنس في مشفى المواساة (81.3%) إناث و(18.8%) ذكور وفي مشفى الأسد الجامعي (74.6%) إناث و(25.4%) ذكور وفي كامل العيّنة (77.8%) إناث و(22.2%) ذكور.

جدول رقم (6) توزّع عيّنة الدّراسة بحسب المشفى والجنس:

		مشفى المواساة		مشفى الاسد الجامعي		Total	
		Count	%	Count	%	Count	%
الجنس	ذكر	12	18.8%	18	25.4%	30	22.2%
	أنثى	52	81.3%	53	74.6%	105	77.8%
	Total	64	100.0%	71	100.0%	135	100.0%

يبيّن الجدول رقم (7) متوسّط خضاب الدم (HB) حيث نجد متوسّط الخضاب في عيّنة مرضى مشفى المواساة (12.08) غ/دل و في عيّنة مرضى مشفى الأسد الجامعي (11.19) غ/دل و في كامل عيّنة المرضى(11.61) غ/دل.

جدول (7) توزّع عيّنة الدّراسة بحسب المشفى ومتوسّط الخضاب:

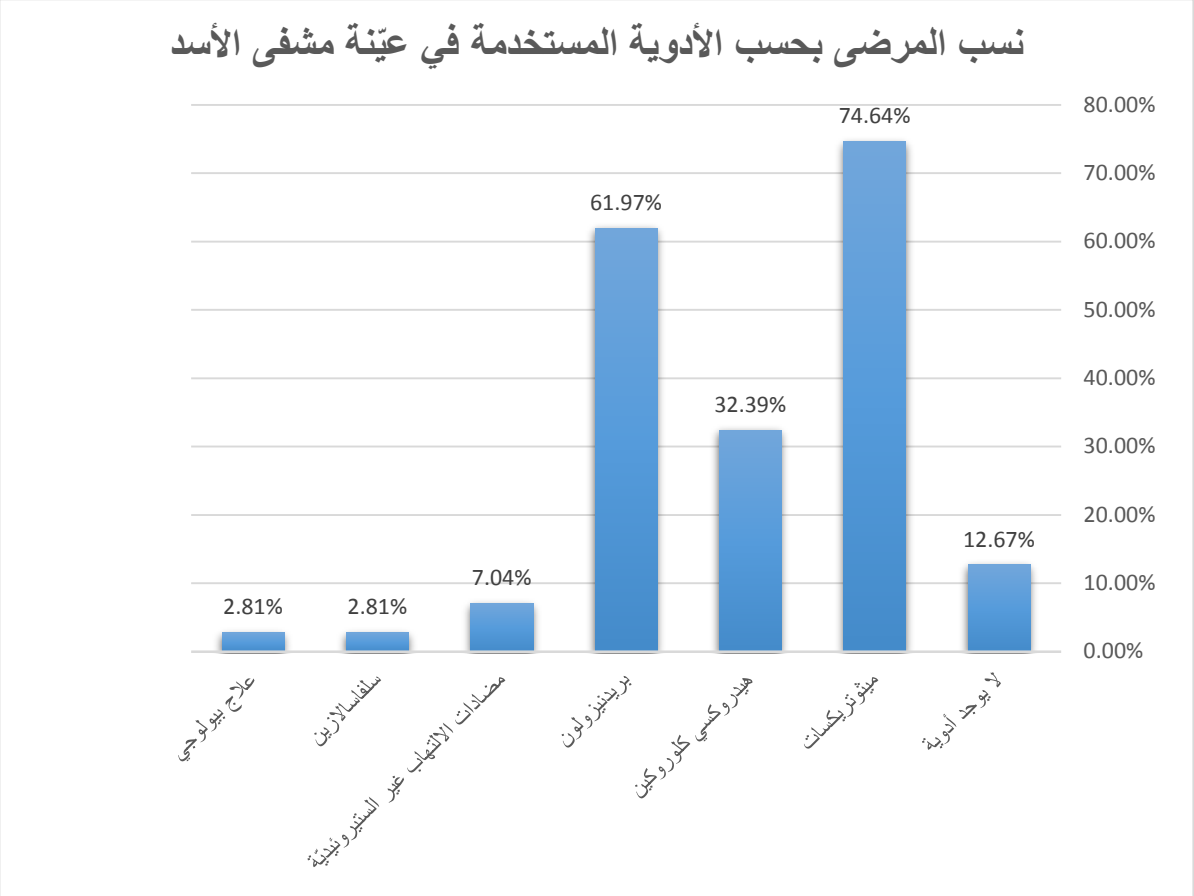
	مشفى المواساة		مشفى الاسد الجامعي		Total	
	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation
الخضاب(غ/دل)	12.081	1.736	11.190	1.564	11.613	1.701

ويبيّن الجدول رقم (8) متوسّط قيمة مشعر الفعاليّة (DAS28-ESR) حيث يبلغ في عيّنة مرضى مشفى المواساة (3.6) وفي عيّنة مرضى مشفى الأسد الجامعي (5.4) وعلى المستوى الكلّي للعيّنة (4.6).

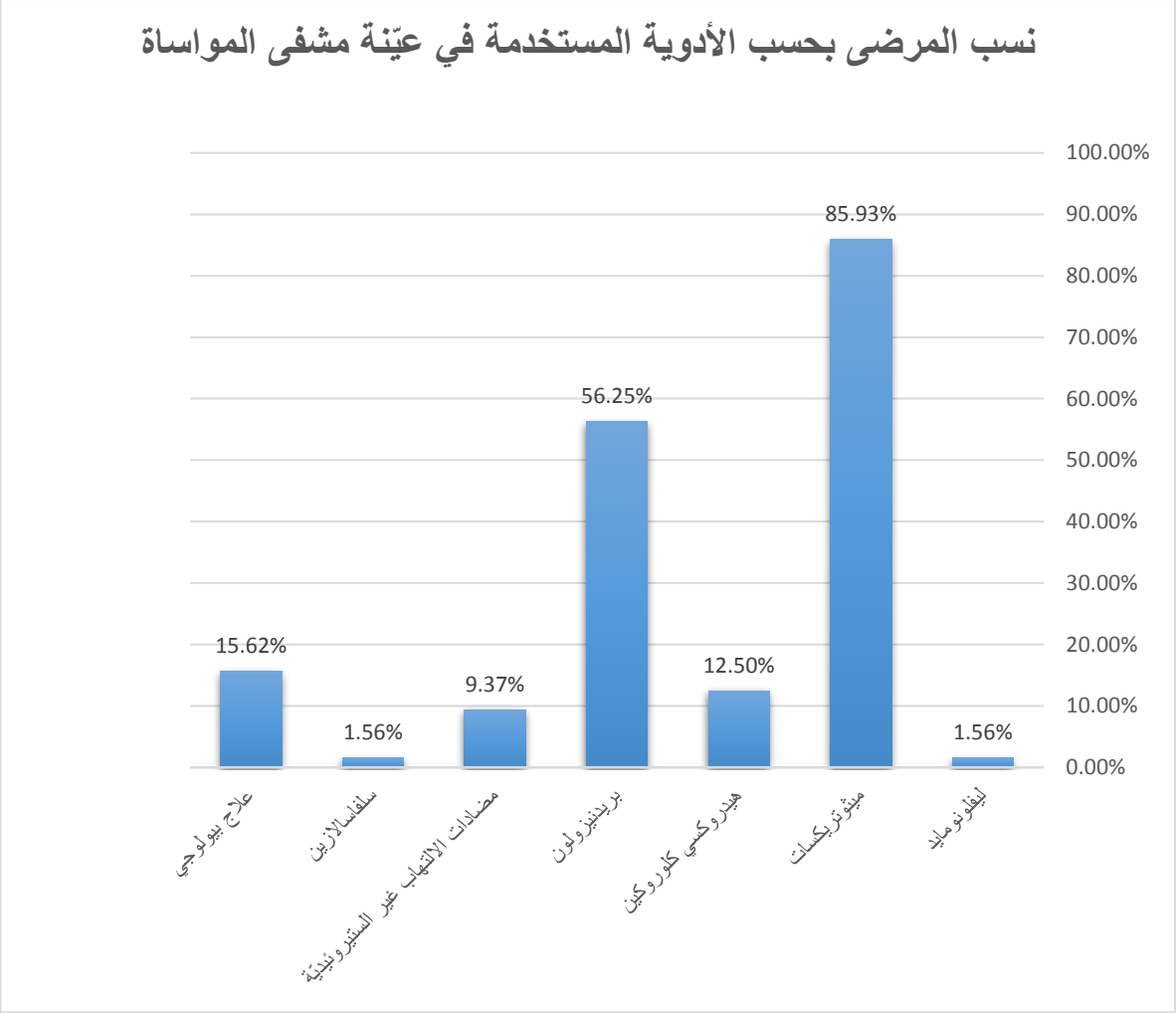
وقد كانت قيم البروتين الارتكاسي C مرتفعة لدى جميع المرضى الّذين لديهم فقر دم في كلا المشفيين.

جدول (8) توزّع عيّنة الدّراسة بحسب المشفى وقيمة مشعر الفعاليّة (DAS28-ESR):

	مشفى المواساة		مشفى الاسد الجامعي		Total	
	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation
Das28-ESR	3.688	1.541	5.493	1.134	4.637	1.614



الشّكل رقم (2) يوضّح نسب المرضى بحسب الأدوية المستخدمة في عيّنة مشفى الأسد



الشّكل رقم (3) يوضّح نسب المرضى بحسب الأدوية المستخدمة في عيّنة مشفى المواساة

يبيّن الجدول رقم (9) متوسّط قيمة (RDW) في كل مشفى وفعاليّة المرض المرافقة، حيث نجد أنّ المتوسّط الأعلى في مشفى المواساة كان (17) عند مجموعة الفعاليّة الشديدة و في مشفى الأسد الجامعيّ كان(17.8) عند مجموعة الفعاليّة الشّديدة .وقد كان متوسّط قيمة (RDW) الأعلى(17.400) عند مجموعة الفعاليّة الشّديدة في كلا المشفيين.

جدول (9) توزّع عيّنة الدّراسة في المشفيين بحسب قيم (RDW) وفعاليّة المرض

(RDW) في كل من مشفيي الأسد والمواساة					
		RDW			
		مشفى المواساة		مشفى الاسد الجامعي	
		Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation
الفعاليّة	هجوع	13.971	1.262		
	منخفضة	14.240	1.314	16.427	1.214
	متوسطة	16.568	2.982	16.777	1.717
	شديدة	17.000	2.303	17.800	1.832
	Total	15.658	2.547	16.613	1.780

يبيّن الجدول رقم (10) توزّع المرضى حسب درجة فعاليّة المرض حيث كانت نسبة المرضى الهاجعين (31.3%) في عيّنة مشفى المواساة دون وجود مرضى هاجعين في عيّنة مشفى الأسد، وكانت نسبة المرضى الّذين لديهم فعاليّة شديدة (23.4%) و (63.4%) في عيّنتي مشفى المواساة والأسد على التّرتيب،انّ نسبة المرضى ذوو الفعاليّة الشّديدة في العيّنةهي الأعلى(44.4%)،بينما نسبة المرضى ذوو الفعاليّة المنخفضة هي الأدنى (8.1%).

جدول (10) توزّع عيّنة المرضى بحسب درجة فعاليّة المرض

		مشفى المواساة		مشفى الاسد الجامعي		Total	
		Count	%	Count	%	Count	%
الفعالية	هجوع	20	31.3%	0	0.0%	20	14.8%
	منخفضة	7	10.9%	4	5.6%	11	8.1%
	متوسطة	22	34.4%	22	31.0%	44	32.6%
	شديدة	15	23.4%	45	63.4%	60	44.4%
	Total	64	100.0%	71	100.0%	135	100.0%

دراسة علاقة (RDW) مع فعاليّة المرض في عيّنة مرضى مشفى المواساة:

تمّ تقسيم المرضى إلى مجموعتين بحسب قيمة خضاب الدّم حسب تعريف منظّمة الصّحّة العالميّة لفقر الدّم، حيث ضمّت مجموعة فقر الدّم المرضى ذوي الخضاب أقلّ من (12غ/دل) عند الإناث وأقلّ من (13غ/دل) عند الذّكور ،بينما ضمّت المجموعة الأخرى المرضى أسوياء الخضاب (عند الذكور ≤ 13غ/دل وعند الإناث ≤ 12 غ/دل).

مجموعة فقر الدّم :

يبيّن الجدول رقم (11) أنّ متوسّط قيمة (RDW) عند مرضى الفعاليّة المنخفضة هو(13.9) وعند مرضى الفعاليّة المتوسّطة والشّديدة هو (16.86) و(16.9) على التّرتيب. ولدراسة العلاقة بين مشعر تباين توزع الكريات الحمر(RDW) و شدّة فعاليّة المرض تم اجراء اختبار كاي التّربيعيّ وكانت النّتائج التّالية:

الجدول رقم (11) الدّلالات الإحصائيّة للعلاقة بين (RDW) مع فعاليّة المرض لمجموعة فقر الدم في مشفى المواساة:

مجموعة فقر الدّم مع الفعاليّة /مواساة/			
		RDW	
		Mean	Standard Deviation
الفعاليّة	هجوع	13.900	0.668
	منخفضة	14.744	0.917
	متوسطة	16.864	2.618
	شديدة	16.900	3.445
	Total	16.085	2.785
Chi-Square Tests			
	Value	df	P-VALUE
Pearson Chi-Square	120.028[a]	81	0.021

ويبيّن الجدول أنّ قيمة معامل العلاقة والاقتران كاي التّربيعي (120.028) والدّلالة الإحصائيّة (P-Value=0.021) وهي أصغر من (0.05).وبالتّالي **توجد علاقة مهمّة إحصائيّاً بين مشعر تباين توزّع الكريآت الحمر(RDW) و شدّة فعاليّة المرض عند مجموعة مرضى فقر الدّم في مشفى المواساة.**

ولدراسة علاقة الارتباط بين مشعر تباين توزّع الكريّات الحمر(RDW) ومشعر الفعاليّة (DAS28-ESR) تمّ إجراء اختبار (Pearson) وكانت النّتائج التّالية كما في الجدول رقم (12) حيث تبيّن أنّ معامل علاقة الارتباط(P=0.426) والدّلالة الإحصائية (P-VALUE=0.007) أصغر من (0.05). إذاً **يوجد علاقة ترابط إيجابيّ متوسّطة بين مشعر تباين توزع الكريات الحمر(RDW) ومشعر(DAS28-ESR) في مجموعة فقر الدّم في مشفى المواساة**

الجدول رقم (12) دراسة علاقة الارتباط بين(RDW) ومشعر الفعاليّة (DAS28-ESR) عند عيّنة فقر الدّم في مشفى المواساة:

Correlations			
		DAS28-ESR	RDW
DAS28-ESR	Pearson Correlation	1	0.426
	Sig. (2-tailed)		0.007
	N	39	39

مجموعة مرضى مشفى المواساة الّذين ليس لديهم فقر دم:

يبيّن الجدول رقم (13) أنّ متوسط قيمة (RDW) عند مجموعة المرضى ذوي الفعاليّة الشّديدة (17.37) وعند مرضى الفعاليّة المتوسّطة (15.85) .ولدراسة العلاقة بين مشعر تباين توزّع الكريآت الحمر (RDW) وفعاليّة المرض تم اجراء اختبار كاي التّربيعي وكانت النّتائج التّالية:إنّ قيمة معامل العلاقة والاقتران كاي التّربيعي (125.2) والدّلالة الإحصائيّة (P-VALUE= 0.022) وهي أصغر من (0.05) وبالتّالي **توجد علاقة مهمّة إحصائيّاً بين مشعر تباين توزّع الكريآت الحمر (RDW) وفعاليّة المرض عند مجموعة مرضى المواساة أسوياء الخضاب.**

جدول رقم(13) الدّلالات الإحصائيّة للعلاقة بين (RDW) وشدّة فعاليّة المرض في مجموعة مرضى المواساة الّذين ليس لديهم فقر دم:

مجموعة أسوياء الخضاب مع الفعاليّة/ مواساة/			
		RDW	
		Mean	Standard Deviation
الفعالية	هجوع	13.827	1.481
	منخفضة	14.067	2.021
	متوسطة	15.857	1.598
	شديدة	17.375	1.282
	Total	14.992	1.998
Chi-Square Tests			
	Value	df	P-VALUE
Pearson Chi-Square	125.204[a]	57	0.022

وقد تمّ لدراسة علاقة الارتباط بين مشعر تباين توزّع الكريّات الحمر(RDW) ومشعر الفعاليّة (DAS28-ESR) تمّ إجراء اختبار (Pearson) وكانت النّتائج التّالية كما في الجدول رقم (14) حيث يبيّن الجدول أنّ معامل علاقة الارتباط(P=0.695) والدّلالة الإحصائيّة (P-VALUE=0.000)أصغر من (0.05) إذاً يوجد علاقة ارتباط إيجابي قويٌّ بين مشعر تباين توزّع الكريّات الحمر (RDW) و مشعر فعاليّة المرض (DAS28-ESR) في مجموعة المرضى أسوياء الخضاب في مشفى المواساة.

جدول (14) العلاقة بين(DAS28-ESR) و(RDW) في مجموعة مرضى المواساة أسوياء الخضاب:

Correlations			
		DAS28-ESR	RDW
DAS28-ESR	Pearson Correlation	1	+0.695
	Sig. (2-tailed)		0.000
	N	25	25

دراسة علاقة (RDW) مع شدّة فعاليّة المرض في عيّنة مرضى مشفى الأسد الجامعي:

١) مجموعة فقر الدم:

يبيّن الجدول رقم (15) أنّ متوسّط قيمة(RDW) في مجموعة الفعاليّة المتوسّطة كان (17.028) و لمجموعة الفعاليّة الشديدة (17.8) .

ولدراسة العلاقة بين مشعر تباين توزّع الكريّات الحمر (RDW) ومشعر فعاليّة المرض تمّ اجراء اختبار كاي التّربيعي وكانت النّتائج التّالية: إنّ قيمة معامل العلاقة والاقتران كاي التّربيعي (104.8) والدّلالة الإحصائيّة (P- VALUE=0.016) وهي أصغر من (0.05) وبالتّالي **يوجد علاقة ذات دلالة إحصائيّة بين مشعر تباين توزّع الكريات الحمر (RDW) وشدّة فعاليّة المرض عند مجموعة مرضى الأسد الجامعي الّذين لديهم فقر دم.**

جدول(15)الدّلالات الإحصائيّة للعلاقة بين (RDW) وفعاليّة المرض عند مجموعة المرضى الّذين لديهم فقر دم في مشفى الأسد الجامعي

		RDW	
		Mean	Standard Deviation
الفعاليّة	هجوع		
	منخفضة	16.468	1.214
	متوسّطة	17.028	1.810
	شديدة	17.800	1.831
	Total	16.702	1.812
Chi-Square Tests			
	Value	df	P-VALUE
Pearson Chi-Square	104.875[a]	76	0.016

ولدراسة العلاقة الارتباط بين مشعر تباين توزّع الكريّات الحمر (RDW) ومشعر الفعاليّة(DAS28ESR) تمّ اجراء اختبار (Pearson) وكانت النّتائج التّالية كما في الجدول رقم (16) حيث يبيّن الجدول ان معامل علاقة الارتباط(P=0.386) والدّلالة الإحصائيّة(Pvalue=0.031) وهي أصغر من (0.05) إذاً **يوجد علاقة ارتباط إيجابي متوسّط بين مشعر تباين توزّع الكريات الحمر(RDW) و مشعر الفعاليّة (DAS28ESR) لدى مجموعة مرضى مشفى الأسد الجامعي الّذين لديهم فقر دم.**

جدول رقم (16) العلاقة بين(DAS28-ESR) و(RDW) عند مجموعة مرضى الأسد الجامعي الّذين لديهم فقر دم

Correlations			
		DAS28-ESR	RDW
DAS28-ESR	Pearson Correlation	1	0.386+
	Sig. (2-tailed)		0.031
	N	66	66

٢) مجموعة مرضى مشفى الأسد الجامعي الّذين ليس لديهم فقر دم:

يبيّن الجدول رقم (17) أنّ متوسّط قيمة (RDW) لمجموعة المرضى ذوي الفعاليّة المتوسّطة وكان (14.6) و المرضى ذوي الفعاليّة الّشديدة وكان (15.65). وبدراسة العلاقة بين مشعر تباين توزّع الكريّات الحمر (RDW) ومشعر فعاليّة المرض(DAS28ESR) تمّ اجراء اختبار كاي الّتربيعي وكانت النّتائج التّالية:

إنّ قيمة معامل العلاقة والاقتران كاي التّربيعي كانت (101.02) والّدلالة الإحصائيّة(P-VALUE= 0.027) وهي أصغر من (0.05) بالتّالي **توجد علاقة ذات دلالة إحصائيّة بين مشعر تباين توزع الكريات الحمر (RDW) وفعاليّة المرض عند مجموعة مرضى الأسد الجامعي الّذين ليس لديهم فقر دم.**

الجدول رقم (17) الدّلالات الإحصائيّة للعلاقة بين (RDW) مع فعاليّة المرض في مجموعة مرضى الأسد الجامعي الّذين ليس لديهم فقر دم:

مجموعة مرضى الاسد الجامعي أسوياء الخضاب			
		RDW	
		Mean	Standard Deviation
الفعاليّة	هجوع		
	منخفضة		
	متوسّطة	14.600	0.129
	شديدة	15.650	
	Total	15.440	0.483
Chi-Square Tests			
	Value	df	P-VALUE
Pearson Chi-Square	101.024[a]	4	0.027

ولدراسة علاقة الارتباط بين مشعر تباين توزّع الكريّات الحمر (RDW) ومشعر الفعاليّة (DAS28ESR) تمّ اجراء اختبار (Pearson) وكانت النّتائج كما يبيّن الجدول رقم(18) حيث معامل علاقة الارتباط(P=0.904) والدّلالة الإحصائيّة(Pvalue=0.035) وهي أصغر من(0.05) إذاً **يوجد ترابط إيجابي قويّ بين مشعر تباين توزّع الكريّات الحمر (RDW) ومشعر الفعاليّة(DAS28ESR) في مرضى مشفى الأسد الجامعي الّذين ليس لديهم فقر دم.**

جدول (18) العلاقة بين DAS و RDW في مرضى الأسد الجامعي الّذين ليس لديهم فقر دم:

Correlations				
			DAS28-ESR	RDW
Das		Pearson Correlation	1	+0.904
		Sig. (2-tailed)		0.035
		N	5	5

وقد أظهرت الدّراسة أنّ نسبة المرضى الّذين لديهم قيم (RDW) أعلى من المجال الطبيعيّ في عيّنة مشفى المواساة (5.55%) لمجموعة الهجوع و(57%) لمجموعة الفعاليّة المنخفضة و(85.9%) لمجموعة الفعاليّة المتوسّطة و(87.9%) لمجموعة الفعاليّة الشديدة.

كما أظهرت أنّ نسبة المرضى الّذين لديهم قيم (RDW) أعلى من المجال الطّبيعيّ في عيّنة مشفى الأسد (93.2%) لمجموعة الفعاليّة المنخفضة و (95.23%) لمجموعة الفعاليّة المتوسّطة و (97.9%) لمجموعة الفعاليّة الشديدة.

ثانياً: دراسة مقارنة الفروق بين قيم (RDW) بين المرضى والشّواهد:

١) مشفى المواساة:

يبيّن الجدول رقم (19) أنّ متوسّط قيمة (RDW) لدى عيّنة مرضى مشفى المواساة (15.65) و لدى عيّنة شواهد مشفى المواساة (13.55) والدّلالة الإحصائيّة لمؤشّر الفروق(0.000) و هي أصغر من 0.05 وبالتّالي **توجد فروق ذات دلالة مهمّة إحصائيّاً في قيمة (RDW) بين مجموعتي المرضى والشّواهد في مشفى المواساة**

جدول (19) الدّلالات الإحصائية لاختبار الفروق بين قيم (RDW) بين مجموعة المرضى والشّواهد في مشفى المواساة

Group Statistics							
Group		N	Mean	Std. Deviation	t	Df	Sig. (2-tailed)
RDW	عيّنة المرضى	64	15.65	2.54	5.832	120	0.000
	عيّنة الشّاهد	64	13.55	1.08			

٢) مشفى الأسد:

يبيّن الجدول رقم (20) أنّ متوسّط قيمة (RDW) لدى عيّنة مرضى مشفى الأسد (16.61) ولدى عيّنة الشّواهد (13.55) والدّلالة الإحصائيّة لمؤشّر الفروق (0.000) وهي أصغر من (0.05) وبالتّالي **توجد فروق ذات دلالة مهمّة إحصائيّاً في قيمة (RDW) بين مجموعتي المرضى والشّواهد في مشفى الأسد**

جدول (20) الدّلالات الإحصائيّة لاختبار الفروق بين قيم RDW بين مجموعة المرضى والشّواهد مشفى الأسد الجامعي

Group		N	Mean	Std. Deviation	t	Df	Sig. (2-tailed)
rdw	عينة المرضى	71	16.61268	1.780043	11.907	120	0.000
	عينة الشاهد	71	13.55490	0.511591			

ثالثاً:ملخّص النّتائج

شمل البحث 135 مصاباً بالدّاء الرّوماتوئيدي و135 شاهداً صحيحاً بالفحص السّريريّ والاستجواب.حيث توزّعت العيّنة على مشفى الأسد الجامعيّ (71 مريضاً و71 شاهداً) ومشفى المواساة الجامعيّ (64 مريضاً و 64 شاهداً) . وقد كانت نسبة الإناث في عيّنة مرضى مشفى الأسد و المواساة (74.6% و 81.3%) على الترتيب، وكانت نسبة الإناث في عيّنة الشّواهد في مشفى الأسد و المواساة (77.9% و 72.4%) على التّرتيب. وتراوحت أعمار المرضى و الشّواهد بين 16 و 80 سنة حيث كان متوسّط أعمار المرضى والشّواهد في مشفى المواساة (44.5±13.87) و(41.40±16.41) سنة على التّرتيب و(P-Value=0.249)، بينما كان متوسّط أعمار المرضى والشّواهد في مشفى الأسد(49.7±15.57) و(50.7±9.78) سنة على التّرتيب وكان(P-Value=0.657)، وكان متوسّط قيمة خضاب الدّم في عيّنة مرضى مشفى المواساة (12.08±1.73 غ/دل) وفي عيّنة مرضى مشفى الأسد(11.19±1.56 غ/دل). كما تبيّن وجود ارتفاع في قيم البروتين الارتكاسي C عند جميع المرضى الّذين لديهم فقر دم في كلا المشفيين.

وكان متوسّط (RDW) عند مجموعة الشّواهد (13.5%) في كلا المشفيين ،وكان متوسط (RDW) عند مجموعة مرضى مشفى الأسد والمواساة (16.6% و 15.6%) على التّرتيب.وقد كان متوسّط مشعر (DAS28-ESR) في مشفى الأسد (5.4±1.13) وفي مشفى المواساة (3.6±1.5) وقد يعزى هذا الاختلاف إلى كون جميع مرضى عيّنة مشفى المواساة كانوا موضوعين على علاج عند دخول الدّراسة مقارنة بنسبة (87.4%) من عيّنة مرضى مشفى الأسد(P-Value=0.003).بالإضافة إلى كون نسبة (15.6%) من عيّنة مرضى مشفى المواساة كانوا يتلقّون علاجاً بيولوجيّاً مقارنةً مع نسبة (2.8%) من عيّنة مرضى مشفى الأسد (P-Value=0.009).

أمّا توزّع المرضى حسب درجة فعاليّة المرض فأظهرت دراستنا أنّ حوالي (31%) من مرضى مشفى المواساة كانوا بحالة هجوع و(10.9%) بحالة فعاليّة منخفضة و (34%) بحالة فعاليّة متوسّطة و(23%) بحالة فعاليّة شديدة. بينما كان (5.6%) من مرضى مشفى الأسد الجامعيّ بحالة فعاليّة منخفضة و(63.4%) بحالة فعاليّة شديدة دون وجود مرضى بحالة هجوع.

وبمقارنة متوسّط قيم (RDW) بين مجموعات مرضى مشفى المواساة المقسّمين حسب درجة الفعاليّة كان متوسّط (RDW) في مجموعة الفعاليّة الشّديدة (17%) وفي مجموعة الهجوع (14.2%).أما في مجموعات مشفى الأسد الجامعيّ فكان متوسّط (RDW) في مجموعة الفعاليّة المنخفضة (16.5%) وفي مجموعة الفعاليّة الشّديدة (17.8%).وهذا يظهر أنّ قيم (RDW) تزداد بازدياد شدّة فعاليّة الرّوماتوئيد.

وبعد إجراء الاختبارات الإحصائيّة اللّازمة أظهرت دراستنا وجود علاقة مهمّة إحصائيّاً(P-value<0.05) بين (RDW) و درجة فعاليّة المرض عند كافّة المجموعات.

حيث أظهرت الدّراسة وجود علاقة ترابط إيجابيّ بدرجة متوسّطة حسب اختبار بيرسون (pearson= +0.426) بين قيمة(RDW) و مشعر فعاليّة المرض(DAS28-ESR) عند عيّنة مرضى مشفى المواساة الّذين لديهم فقر دم. وقد أظهرت وجود علاقة ترابط إيجابيّ قويّ بين قيمة (RDW) ومشعرالفعاليّه(DAS28-ESR) عند مجموعة مرضى مشفى المواساة أسوياء الخضاب وذلك حسب اختبار بيرسون (Pearson= +0.695). وفي عيّنة مرضى مشفى الأسد الجامعيّ تبيّن كذلك وجود علاقة ترابط إيجابيّ بين قيمة (RDW) و مشعر فعاليّة المرض (DAS28-ESR) وقد كان هذا التّرابط قويّاً (Pearson= +0.904)عند مجموعة المرضى أسوياء الخضاب ومتوسّطاً (pearson= +0.336) عند مجموعة المرضى الّذين لديهم فقر دم.

وقد كان لتقسيم عيّنات المرضى حسب قيمة خضاب الدّم دور مهمّ لتأكيد أنّ قيمة (RDW) ترتبط بفعاليّة المرض عند مرضى الدّاء الرّوماتوئيدي بوجود أو غياب فقر الدّم.

وأخيراً بعد مقارنة قيم (RDW) بين المرضى والشّواهد تبيّن وجود فروق مهمّة إحصائيّاً بين قيم (RDW) عند المرضى وقيم (RDW) عند الشّواهد.

الفصل الثّالث: المناقشة والمقارنة مع الدّراسات العالميّة

إنّ مشعر تباين توزّع الكريّات الحمر (RDW) يعكس عدم تجانس أحجام الكريّات الحمراء ويستخدم روتينيّاً للتّشخيص التّفريقيّ لفقر الدّم بعوز الحديد عن فقر الدم في سياق التلاسيميا. وقد ازداد الاهتمام به في السّنوات الأخيرة كمشعر سهل وسريع ومنخفض التّكلفة للالتهاب، ولكنّ الآليّة المسؤولة عن ارتفاع قيمة (RDW) في الأمراض الالتهابيّة بما فيها الدّاء الرّوماتوئيديّ لا تزال غير مفهومة بشكل كامل.

وقد بيّنت دراستنا الّتي استمرّت على مدى سنتين وشملت (135) مصاباً بالتهاب المفاصل الرّوماتوئيديّ في كلّ من مشفيي الأسد و المواساة بدمشق وجود علاقة ارتباط إيجابيّ بين قيمة مشعر تباين توزّع الكريّات الحمر (RDW) ومشعر فعاليّة الدّاء الرّوماتوئيديّ (DAS28–ESR) حيث كان الترابط إيجابيّاً قويّاً عند مجموعة المرضى أسوياء الخضاب في المشفيين و متوسّطاً عند مجموعة المرضى الّذين لديهم فقر دم في المشفيين.

وقد كان لتقسيم عيّنات المرضى حسب قيمة خضاب الدّم دوراً هامّاً لتأكيد أنّ قيمة (RDW) ترتبط بفعاليّة المرض عند مرضى الدّاء الرّوماتوئيدي سواءً بوجود أو غياب فقر الدّم.

ولتفسير هذه النّتائج بيّنت دراسات عديدة أنّ الأمراض الالتهابيّة بما فيها الرّوماتوئيد لها تأثير في عمليّة تكون الدّم (hematopoiesis) [34]، حيث أظهرت أحد الدّراسات أنّ مستويات السّيتوكينات المحرّضة للالتهاب تكون مرتفعةً بشكل مزمن في حالة الالتهاب طويل الأمد كما في الرّوماتوئيد، حيث تتدخّل هذه السّيتوكينات (الإنترلوكين 1 والإنترلوكين 6 والعامل المنخّر الورمي ألفا) في عمليّة تكوّن الخلايا الحمراء (Erythropoesis) من خلال تثبيط اصطناع أو فعاليّة هرمون الإريثروبيوتين عن طريق إزالة تحسّس سليفات الخلايا الحمراء (Erythroid Progenitors) للإريثروبيوتين، وبالتّالي دخول العديد من الخلايا الدّمويّة الحمراء غير النّاضجة إلى الدّم المحيطيّ وبالتّالي اختلاف أحجام الكريّات الحمراء وزيادة (RDW).[26,31,34]

وفي تفسير آخر فإنّ الالتهاب المزمن يقلّل مدّة حياة الكريّات الحمراء عبر زيادة تخرّبها وبالتّالي يؤدّي إلى اختلاف أحجام الكريّات الحمراء في الدّم.[26]

كما تبيّن أنّ التّركيب الدّقيق للكريّات الحمراء يتغيّر في الأمراض الالتهابيّة وقد يفسّر ذلك بتشكّل جذور الهيدروكسيل الّتي تقود بدورها للالتهاب كما يفسّر بكون السّيتوكينات الالتهابيّة تتداخل في تشكّل الكريّات الدّمويّة الحمراء وربط الوسائط الالتهابيّة بالمستقبلات السّطحيّة. ففي المراحل الباكرة تثبّط زيادة الإنترلوكين 6 نضج الكريّات الحمراء في نقيّ العظام وبالتّالي تدخل الكريّات الحمراء غير النّاضجة للدّوران مسبّبة ارتفاعاً في قيمة (RDW).[35]

ولم نتمكّن في دراستنا من إجراء التّحاليل لإثبات التّرابط بين قيمة (RDW) والإنترلوكين 6 والعامل المنخّر الورمي وذلك بسبب تكلفتها العالية وعدم توفّرها.

وكنتيجة لدراستنا فإنّ (RDW) يرتبط بشكل إيجابيّ ومهمّ إحصائيّاً مع فعاليّة المرض عند مرضى الرّوماتوئيد و قد يشكّل مشعراً جيّداً وسهلاً وغير مكلّف لفعاليّة المرض.

ولا بدّ من مقارنة دراستنا مع عدّة دراسات عالميّة أجريت في هذا السّياق. ففي دراسة أجراها Lee وزملاؤه عام 2010 تبيّن وجود ارتفاع قيم (RDW) عند مرضى الرّوماتوئيد عند مقارنتهم مع مرضى الدّاء التّنكّسيّ والذي اليته ميكانيكية باهتراء الغضروف المفصلي.[29]

وفي دراسة أجراها Lippi وزملاؤه في إيطاليا تبيّن وجود علاقة بين (RDW) وكلّ من (ESR–CRP) عند مجموعة كبيرة من المرضى وذلك بعد تحييد العديد من العوامل المؤثّرة كفقر الدّم.[28]

ونذكر من الدّراسات الّتي تماثلت نتائجها أيضاً مع نتائج دراستنا: الدّراسة الّتي أجراها عام 2014 Rodríguez وزملائه في إسبانيا وأظهرت ترابطاً إيجابيّاً بين (RDW) وكلّ من (ESR–CRP–HAQ–DAS28) عند مرضى الرّوماتوئيد.كما نذكر الدّراسة الّتي أجراها Koca وزملائه في تركيّا عام 2018 والّتي أظهرت وجود فروق مهمّة إحصائيّاً بين قيمة (RDW) عند المرضى والشّواهد بالإضافة إلى وجود علاقة ارتباط إيجابيّ مع شدّة فعاليّة المرض.[32،33]

ويضاف أيضاً الدّراسة الّتي أجريت في عام 2016 من قبل Tecer وزملائه في تركيّا وبيّنت وجود ترابط إيجابيّ بين (RDW) و(DAS28) ودرجة الألم عند مرضى الرّوماتوئيد بالإضافة لبقاء هذه العلاقة موجودة عند مرضى الرّوماتوئيد الّذين ليس لديهم فقر دم وهذا يماثل دراستنا.[34]

كما أظهرت دراسة حالة شاهد حديثة عام 2021 في مصر أجراها Atwa وزملاؤه إمكانيّة استخدام (RDW) كمشعر أفضل من (ESR–CRP) لتقييم فعاليّة المرض عند مرضى الرّوماتوئيد.[39]

وبالمقابل فقد أظهرت عدّة دراسات وجود نتائج مخالفة لدراستنا ومنها الدّراسة الّتي أجراها Lee وزملاؤه في كوريا الجنوبيّة عام 2010 الّتي اختلفت جزئيّا مع دراستنا حيث أظهرت وجود ترابط إيجابيّ بين (RDW) و كلّ من (ESR–CRP) عند مرضى الرّوماتوئيد لكنّ هذه العلاقة بقيت موجودة فقط بين (RDW) و(CRP) دون (ESR) بعد تقسيم المرضى حسب قيم الخضاب وبالتّالي فإنّ قيمة (RDW) تتأثّر بالالتهاب وبفقر الدّم معاً.[29]

وفي دراسة Lin وزملائه في الصّين عام 2018 كانت النّتائج مخالفة لدراستنا حيث أظهرت عدم وجود ارتباط إيجابيّ بين (RDW) والمشعرات الالتهابيّة عند مرضى الرّوماتوئيد باستثناء وجود علاقة ترابط بين (RDW) و(CRP) عند مرضى الرّوماتوئيد أسوياء الخضاب فقط. وقد يكون اختلاف النّتائج بسبب اختلاف العرق بالإضافة إلى عدم مقارنة (RDW) مع أحد مشعرات الفعاليّة في هذه الدّراسة.[30]

وفي دراسة أجراها Al–Rawi وزملاؤه في العراق عام 2018 تبيّن وجود ارتفاع بقيم (RDW) عند مرضى الرّوماتوئيد مقارنة مع الشّواهد وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا، ولكنّ تبيّن عدم وجود علاقة ارتباط إيجابيّ بين قيمة

(RDW) و مشعرات فعاليّة المرض(DAS28-CDAI) وهذا يخالف نتائج دراستنا وقد يكون ذلك بسبب اختلاف خصائص العيّنة من حيث مدّة المرض والعلاجات المستخدمة حيث كانت نسبة المرضى الموضوعين على علاج بيولوجيّ 48%.[36]

وأخيراً الدّراسة الّتي أجراها Remalante وزملاؤه عام 2020 في الفيليبّين الّتي بيّنت عدم وجود ترابط إيجابيّ بين (RDW) و (DAS28) وهذا يخالف أيضاً دراستنا وقد يكون بسبب اختلاف العرق و الخصائص الدّيموغرافيّة و أجهزة التّحليل الدّموي المستخدمة.[38]

المحدّدات والمعوّقات

إنّ العيّنة المدروسة مأخوذة من مشفيين جامعيّين في دمشق وهي لا تمثّل بالضّرورة كل المرضى في سورية ولا يوجد لدينا تنوّع عرقيّ. وهذا يستدعي إجراء المزيد من الدّراسات المحلّيّة لتشمل كلّ المرضى السّوريّين وإمكانيّة ربطها بدراسة متعدّدة المراكز عالميّة لتشمل الأعراق المختلفة حيث أظهرت الدّراسات تأثيراً واضحاً لاختلاف العرق على قيمة (RDW) وذلك لنتمكّن من الوصول إلى نتائج أكثر موثوقيّة وأكثر فائدة سريريّة ، وقد تمّ دراسة مرضى الرّوماتوئيد الّذين لديهم فقر دم دون تحديد السّبب بشكل دقيق حيث لم تتمّ دراسة مستويات الحديد أو فيتامينات B9,B12 المعروف تأثيرها في قيمة (RDW) عند المرضى وقد تمّ تقسيم المرضى بحسب قيمة الخضاب لتجنّب هذه المشكلة جزئيّاً. بالإضافة إلى ذلك فإنّ قيمة (RDW) تتأثّر بالعديد من الأدوية المستخدمة في علاج الرّوماتوئيد ولم نتمكّن من دراسة عدد كاف من المرضى الّذين لم يتلقّوا أيّ علاج معدّل لسير المرض كالميثوتريكسات الّذي أظهرت الدّراسات الحديثة تأثيره الرّافع لقيمة (RDW) كما لم ندرس تأثير مدّة المرض عليها.

الخلاصة والمقترحات

أظهرت دراستنا وجود علاقة ترابط إيجابيّ بين مشعر تباين توزّع الكريّات الحمراء و درجة فعاليّة الداء الرّوماتوئيدي مقدّرة بمشعر (DAS28–ESR) وأنّ هذا التّرابط ثابت بوجود أو غياب فقر الدّم. كما أظهرت وجود فروق مهمّة إحصائيّا بين قيمة (RDW) عند مرضى الرّوماتوئيد و عند الشّواهد. حيث من الممكن استخدام (RDW) كمؤشّر إضافيّ للفعاليّة عند مرضى الرّوماتوئيد. ولكن هناك حاجة للمزيد من الدّراسات الشّاملة للأعراق المختلفة من أجل تعميم النّتائج وإمكانيّة استخدام (RDW) كمشعر التهابيّ سهل وسريع الأجراء لتقييم درجة فعاليّة الدّاء الرّوماتوئيديّ.

الباب الثّالث: المراجع(References)

1- Sparks JA.Rheumatoid Arthritis.**Ann Intern Med.**2019 Jan 1;170(1):ITC1-ITC16.

2- Lacaille D, Avina-Zubieta JA, Sayre EC, Abrahamowicz M.Improvement in 5-year mortality in incident rheumatoid arthritis compared with the general population-closing themortality gap. **Ann Rheum Dis.** 2017;76:1057-1063.

3- Giannini D, Antonucci M, Petrelli F, Bilia S, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Clin Exp Rheumatol.** 2020 May-Jun;38(3):387-397. Epub 2020 Apr 23.

4-Dedmon LE. The genetics of rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford)**. 2020 Oct 1;59(10):2661-2670

5-Gianfrancesco MA, Trupin L, Shiboskis *et al.*: Smoking is associated with higher disease activity in rheumatoid arthritis: a longitudinal study controlling for time-varying covariates**. J Rheumatol** 2019; 46: 370-75.

6-Ishikawa Y, Ikari K, Hashimoto M *et al.*:Shared epitope defines distinct associationsof cigarette smoking with levels of anticitrullinated protein antibody and rheumatoid factor.**Ann Rheum Dis** 2019; 78: 1480-87.

7-Ilar A, Gustavsson P, Wiebert P, Alfredssonl: Occupational exposure to organic dusts and risk of developing rheumatoid arthritis: findings from a Swedish population-based case-control study. **RMD *Open*** 2019; 5: e001049.

8-Zaccardelli A, Liu X, Ford Ja *et al.*:Asthma and elevation of anti-citrullinated protein antibodies prior to the onset of rheumatoid arthritis. **Arthritis Res Ther** 2019; 21:246.

9-Reichert S, Jurianz E, Natalie P *et al.*:Is periodontitis a prognostic factor in order to indicate antibodies against citrullinated peptides in patients with rheumatoid arthritis?**Clin Exp Rheumatol** 2020; 38; 227-38.

10-Alpizar-Rodriguez D, Lesker Tr, Gronow A *et al.*: Prevotella copri in individuals at risk for rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis** 2019; 78: 590-93.

11-Jeong Y, Kim Jw, You Hj *et al.*: Gut microbial composition and function are altered in patients with early rheumatoid arthritis. J Clin Med 2019; 8(5).

12- Gary S. Firestein. Etiology of Rheumatoid Arthritis.**Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology, Eleventh Edition. Elsevier,** 2021.p1187-1188.

13-Lin Y-J, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. **Cells2020**; 9(4):880.

14- Finnegan A, Ashaye S, Hamel KM. B effector cells in rheumatoid arthritis and experimental arthritis. **Autoimmunity** 2012;45(5):353-363

15- Coutant, F.; Miossec, P. Evolving concepts of the pathogenesis of rheumatoid arthritis with focus on the early and late stages. **Curr. Opin. Rheumatol.** 2020, 32, 57–63

16- Bryant R. England and Ted R. Mikuls. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. **Firestein & Kelley'S Textbook of Rheumatology, Eleventh Edition. Elsevier,** 2021.p1236

17- Dargham SR, Zahirovic S, Hammoudeh M, Al Emadi S, Masri BK, et al. (2019) Correction: Epidemiology and treatment patterns of rheumatoid arthritis in a large cohort of Arab patients. **PLOS ONE** 14(3): e0214258.

18- Bryant R. england and Ted R. Mikuls. Clinical Features of Rheumatoid **Arthritis.Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology, Eleventh Edition. Elsevier**, 2021.p1236

19- Bryant R. england and Ted R. Mikuls. Clinical Features of Rheumatoid **Arthritis.Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology, Eleventh Edition. Elsevier,** 2021.p1238-1239.

20-Bryant R. England, Ted R. Mikuls.Clinical Features of Rheumatoid Arthritis.**Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology, Eleventh Edition. Elsevier,**2021.p1242-1252

21-Aletaha, D.; Ramiro, S. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. **JAMA** 2018, 320, 1360–1372.

22-England BR, Tiong BK, Bergman MJ, Curtis JR, Kazi S, Mikuls TR, O'Dell JR, Ranganath VK, Limanni A, Suter LG, Michaud K. 2019 Update of the American College of Rheumatology Recommended Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures. **Arthritis Care Res (Hoboken).** 2019 Dec;71(12):1540-1555.

23-James R. O'Dell. Treatment of Rheumatoid Arthritis.**Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology, Eleventh Edition. Elsevier**, 2021.p1259

24-Anderson J, Caplan L, Yazdany J, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. **Arthritis Care Res (Hoboken)**. 2012;64(5):640-647.

25-Fraenkel L, Bathon JM, England BR, etal. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Rheumatol.** 2021 Jul;73(7):1108-1123.

26- Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, et al. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. **Crit Rev Clin Lab Sci**.2015;52(2):86-105.

27-Hu, Z. (2016). Red blood cell distribution width: a promising index for estimating activity of autoimmune disease. **Journal of Laboratory and Precision Medicine,** 1(21).

28- Lippi G, Targher G, Montagnana M et al (2009) Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. **Arch Pathol Lab Med** 133:628–632.

29- Lee WS, Kim TY. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in rheumatoid arthritis. **Arch Pathol Lab Med.** 2010 Apr;134(4):505-6.

30- Lin F, Wang X, Liang Y, Liu D, Zhang Y, Zhong R, Yang Z. Red Blood Cell Distribution Width in Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis and Osteoarthritis: True Inflammatory Index or Effect of Anemia? **Ann Clin Lab Sci**. 2018 May;48(3):301-307.

31-Horta-Baas G, Romero-Figueroa MDS. Clinical utility of red blood cell distribution width in inflammatory and non-inflammatory joint diseases. **Int J Rheum Dis**. 2019 Jan;22(1):47-54.

32-Rodríguez-Carrio J, Alperi-López M, López P, et al. Red cell distribution width is associated with cardiovascular risk and disease parameters in rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford)**. 2015 Apr;54(4):641-6

33- Koca, Tuba & Arslan, Aydın & Özdemir, et al. (2018). The importance of red cell distribution width and neutrophil-lymphocyte ratio as a new biomarker in rheumatoid arthritis. **The European Research Journal**. 10.18621/eurj.376346.

34-Tecer D, Sezgin M, Kanık A, et al. Can mean platelet volume and red blood cell distribution width show disease activity in rheumatoid arthritis? **Biomark Med**. 2016 Sep;10(9):967-74.

35-He Y, Liu C, Zeng Z, Ye W, et al. Red blood cell distribution width: a potential laboratory parameter for monitoring inflammation in rheumatoid arthritis. **Clin Rheumatol**. 2018 Jan;37(1):161-167.

36- Al-Rawi ZS, Gorial FI, Al-Bayati AA. Red Cell Distribution Width in Rheumatoid arthritis. **Mediterr J Rheumatol**. 2018;29(1):38-42. Published 2018 Mar 19.

37- Held J, Mosheimer-Feistritzer B, Gruber J, et al. Methotrexate therapy impacts on red cell distribution width and its predictive value for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. **BMC Rheumatol**.2018 Mar 7;2:6.

38- Remalante PPM, Salido EO, Penserga EG, Gauiran DTV.Red cell distribution width and neutrophil-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. **Rheumatol Int**.2020 Oct;40(10):1631-1637.

39- Atwa ET, Omar HM, Amin A, Hammad M. Red Cell Distribution Width and Mean Platelet Volume in Rheumatoid Arthritis Patients: Its Association With Disease Activity.**Reumatol Clinc**.2021 Jun 19:S1699-258X(21)00133-9.

40- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. ***Arthritis Rheum.*** 2010;62(9):2569-2581.

الباب الرّابع: الملاحق

الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علميّ حول التّرابط بين مشعر تباين توزّع الكريّات الحمر ودرجة فعاليّة المرض عند مرضى الدّاء الرّوماتوئيدي.ندعوك للمشاركة في هذا البحث ولك مطلق الحرّيّة في قبول أو رفض ذلك، لكن قبل أن تتّخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعنايةٍ المعلومات التالّية:

- في حال الموافقة على الاشتراك، سيتمّ سحب عيّنات دمويّة وريديّة من أجل إجراء تحليل تعداد الدّم للمشاركين الأصحّاء و تعداد الدّم وسرعة التّثفّل والمناعيّة اللّازمة للمرضى المشاركين.
- إنّ سحب الدّم الوريديّ لإجراء التّحاليل المخبريّة هو إجراء آمن.
- سوف يساعد ذلك على اتّخاذ القرار المناسب لعلاجك في حال كنت مريضاً وقد يساعد في الوصول إلى نتيجة تساعد في تقييم مرضى الرّوماتوئيد في حال كنت متطوّعاً غير مريض.
- سيتمّ الاطلاع على المعلومات من ملفّك الطّبّي من قبل الباحثين المشاركين في هذه الدّراسة وذلك بعلم إدارة المشفى.
- لن يتمّ نشر أيةّ معلومات متعلّقة بك ذات طابع شخصيّ.
- أخيراً يجب أن تعلم أنّ عدم موافقتك على الاشتراك في هذه الدّراسة لن يؤثّر على تدبير مرضك.
- في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التّوقيع أدنى هذه الورقة .

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

اسم المشارك أو من ينوب عنه: .....

توقيع المشارك أو من ينوب عنه: .....

اسم الباحث: طالب الدّراسات العليا أغيد اسامه عزيز

توقيع الباحث: .....

الشّكل رقم (٤): نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث

جامعة دمشق
كليَّة الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة
استمارة بحث علمي

التّرابط بين مشعر تباين توزّع الكريّات الحمر ودرجة فعاليّة المرض عند مرضى الدّاء الرّوماتوئيدي

طالب الدّراسات العليا أغيد عزيز

الاسم:	العمر:
العادات الشّخصيّة:	مكان الإقامة:
المشفى الّذي تمّت به المعاينة :	رقم الهاتف:
السّوابق المرضيّة:	
السّوابق الّدوائية:	
الشّكاية المفصلية:	
نتيجة الفحص المفصلي:	
نتيجة تحليل (RDW) % نتيجة تحليل خضاب الدّم (Hb) غ/دل نتيجة تحليل سرعة التّثفّل (ESR) ملم/سا مشعر فعاليّة المرض (DAS28-ESR)	

الشّكل رقم (٥): نموذج الاستمارة الّتي استخدمت في البحث

Abstract:

Background: Several recent studies have shown a correlation between the activity of several chronic inflammatory diseases including rheumatoid disease and Red blood cells Distribution Width (RDW). Several studies have shown a positive correlation between the disease activity of rheumatoid arthritis and the value of RDW.

Aim of the study: to study the relationship between (RDW) and disease activity in a sample of rheumatoid arthritis patients in University Hospitals in Damascus and to compare it with a healthy cohort.

Materials and methods: a cross-sectional/case-control study was conducted of 135 patients diagnosed with rheumatoid arthritis, and a healthy cohort of 135 people from the University Hospitals in Damascus. (RDW) was compared between the two groups, and the value of (RDW) in patients was compared with disease activity after dividing them by using (DAS28-ESR) into four groups: remission, mild, moderate, and severe disease activity. The data was analyzed using the statistical analysis program(SPSS) version (24) and the variable was considered statistically significant when the P-Value is less than (0.05).

Results: The average age of patients and controls at Al-mawasat hospital was (44.5±13.87) and (41.40±16.41) years, respectively (P-Value=0.249), while the average age of patients and controls at al-Assad hospital was (49.7±15.57) and (50.7±9.78) years, respectively (P-Value=0.657). (RDW) was statistically significant higher in al assad hospital patient group (16.6±1.78%) compared to al Assad control Group (13.55±0.51%) P-Value≤0.0001. In addition, (RDW) of al Mowasat hospital patients (15.6±2.54%) was significantly higher than al Mowasat hospital controls (13.55±1.08%) and P-Value≤0.0001. The study has shown a positive correlation between (RDW) and (DAS28-ESR).

Conclusion: (RDW) is significantly higher in rheumatoid arthritis patients compared to healthy people, and it is possible to use (RDW) as a disease activity predictor in rheumatoid arthritis in the presence or absence of anemia.

Keywords: Red blood cells Distribution width, Rheumatoid Arthritis.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
Damascus University
Faculty of medicine
Internal Medicine Department

Correlation between Red blood cell distribution width (RDW) and disease activity in patients with Rheumatoid arthritis

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Rheumatology

By

Aghiad Aziz

Supervisor

Prof.Maysoun Kudsi

2022 AD