الجمهورية العربيّة السّوريّة
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

تحديد العلاقة بين نسبة حمض البول في الدّم والشّدّة السّريرية والشّعاعية للدّاء التّنكسي في الرّكبة عند المرضى غير المُصابين بالنّقرس

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الداخلية العامة

اعداد طالبة الدراسات العليا:

رغد محمد إبراهيم

بإشراف:

أ.د. ميسون قدسي

جامعة دمشق

2023م

قرار لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة

تصريح بعدم التداول

أنا طالبة الدراسات العليا رغد محمد ابراهيم أقدم هذا البحث لنيل درجة الماجستير في الامراض الداخلية العامة وأصرح بمسؤوليتي الكاملة عن كل ما ورد في هذا البحث بأنه من انتاجي بالكامل وكل المعلومات المستقاة من مصادر أخرى مسندة الى أصحابها بكل دقة وان الاقتباسات الحرفية من أعمال أخرى – ان وجدت– لا تتجاوز الحجم الادنى الضروري للاقتباس وهي مبينة بوضوح بحصرها في علامات تنصيص ومسندة صراحة الى مصدرها.

فهرس المحتويات

العنوان:	رقم الصفحة:
أولا: الإطار العام للبحث	2
1. المقدمة	3
2. أهمية البحث	4
3. الفرضية البحثية	4
4. السؤال البحثي	4
5. هدف البحث	5
6. محددات البحث وحدوده	5
7. منهج البحث وأدواته	5
8. الدراسات المرجعية	6
ثانياً: الدراسة النظرية	7
1. المقدمة	8
2. الوبائيات	10
3. الآلية الامراضية	11
4. التظاهر السريري	25
5. التشخيص	30
6. معايير لتصنيف الداء التنكسي في الركبة	34
7. نظام Kallgren–Lawrence	36
8. مشعر WOMAC	37
9. حمض البول	39
10.أسباب ارتفاع حمض البول	44
11.حمض البول والداء التنكسي	49
ثالثا: الدراسة العملية	50
1. تصميم الدراسة	51
2. معايير الاشتمال والاستبعاد	51
3. مراحل العمل	52
4. الدراسة الاحصائية	54
5. الاعتبارات الأخلاقية	54
6. الموافقة المستنيرة	55

رابعاً: النتائج 56

1. الإحصاء الوصفي 57
2. الإحصاء الاستدلالي 66
3. المناقشة 78
4. بعض العيوب 78
5. المقارنة مع نتائج الدراسات السابقة 79

خامساً: الاستناجات 81

1. الاستنتاجات 82
2. التوصيات 82

سادساً: المراجع 83

Abstract 98

فهرس الأشكال

رقم الشكل:	رقم الصفحة:
الشكل (1): الآلية الإمراضية للداء التنكسي	13
الشكل (2): المفاصل الهدفية العرضية في الداء التنكسي	27
الشكل (3): صورة بالأشعة السينية للركبة اليسرى تبدي داء تنكسي شديد	31
الشكل (4): تصنيف Kallegre-lawrence	37
الشكل (5): استمارة وماك	52
الشكل (6): استبيان معلومات المرضى	53
الشكل (7): توزع العينة حسب الجنس	57
الشكل (8): توزع العينة حسب العمر	58
الشكل (9): توزع العينة حسب الوزن	59
الشكل (10): توزع العينة حسب الطول	60
الشكل (11): توزع العينة حسب BMI	60
الشكل (12): توزع العينة حسب قيمة حمض البول في البلازما	61
الشكل (13): توزع العينة حسب WOMAC score	62
الشكل (14): توزع العينة حسب KL grade	63
الشكل (15): توزع الذكور والإناث حسب فئتي حمض البول	64
الشكل (16): العلاقة بين حمض البول في البلازما و WOMAC score	67
الشكل (17): العلاقة بين حمض البول في البلازما وKL GRADE	69
الشكل (19): العلاقة بين حمض البول في البلازما وKL GRADE عند الإناث	73
الشكل (20): العلاقة بين حمض البول في البلازما و WOMAC score عند الذكور	75
الشكل (21): العلاقة بين حمض البول في البلازما وKL GRADE عند الذكور	77

فهرس الجداول

رقم الجدول:	رقم الصفحة:
الجدول (1): توزع العينة حسب الجنس	57
الجدول (2) توزع العينة حسب العمر	58
الشكل (3): توزع العينة حسب الوزن والطول وBMI	59
الجدول (4) توزع العينة حسب قيمة حمض البول في البلازما.	61
الجدول(5) :توزع العينة حسب WOMAC score	62
الجدول (6): توزع العينة حسب KL grade	63
الجدول (7) توزع مجموعة الذكور والإناث حسب فئتي حمض البول	65
الجدول (8) دراسة ارتباط قيم حمض البول في البلازما مع الشدة السريرية WOMAC score عند كامل العينة	66
الجدول (9) دراسة ارتباط قيم حمض البول في البلازما مع الشدة الشعاعية KL GRADE عند كامل العينة	68
الجدول (10): دراسة ارتباط قيم حمض البول في البلازما مع الشدة السريرية WOMAC score عند الإناث	70
الجدول (11): دراسة ارتباط قيم حمض البول في البلازما مع الشدة الشعاعية KL GRADE عند الإناث	72
الجدول (12): دراسة ارتباط قيم حمض البول في البلازما مع الشدة السريرية WOMAC score عند الذكور	74
الجدول (13): دراسة ارتباط قيم حمض البول في البلازما مع الشدة الشعاعية KL GRADE عند الذكور	76

الملخص

خلفية البحث: ما ورد في الأدب الطبّي والمقالات العلميّة عن المُشكلة البحثيّة، أنّ الدّاء التّنكسي هو السبب الأكثر شيوعاً للحدّ من نشاط السّكان، ويمكن أن يُؤثّر بشكل خطير على نوعيّة حياة المُصابين. ومازالت عوامل خطر الإصابة غير واضحة؛ لذلك يوجد توجّهٌ كبيرٌ لدراسة عوامل الخطر والذي قد يُؤدي إلى إدخال استراتيجيات علاجيّة جديدة.[1]

اقترحت أدلّة أن حمض البول قد يُساهم في الدّاء التّنكسي، وكان الغرض من الدّراسة استكشاف ارتباط مستوى حمض البول في الدّم مع الشّدة السّريريّة والشّدة الشّعاعية للدّاء التّنكسي في الرّكبة بناء على تصنيف kellgren–lawrence ومشعر WOMAC في المرضى غير المصابين بالنّقرس[2].

الهدف: تحديد العلاقة بين نسبة حمض البول في الدّم والشّدة السّريريّة والشّعاعية للداء التّنكسي عند المرضى غير المصابين بالنّقرس.[2]

مادة البحث وطرائقه : سيتم دراسة 200 مريضاً لديهم داء تنكسي مُشخّص في الرّكبتين دون إصابة سابقة بالنّقرس وسيتمّ سحب قيمة حمض البول في الدّم لديهم واجراء صورة بسيطة للركبتين وتقييم الشّدة السّريرية حسب مشعر WOMAC والشدة الشعاعية حسب مشعر kellgren–lawrence ومُقارنة النتائج بقيمة حمض البول في الدم لديهم[2].

النتائج: وجد أن نسبة الشدة المرتفعة لمقياس **WOMAC** أكبر عند المرضى ذوي قيم حمض البول المرتفعة، بينما تكون نسب الشدة المنخفضة أكبر عند المرضى ذوي قيم حمض البول المنخفضة وذلك بفارق احصائي **p–value=<0.05**.

– ونسبة التظاهرات الشعاعية حسب **KL grade** المرتفعة أكبر عند المرضى ذوي قيم حمض البول المرتفعة، بينما تكون نسب الشدة المنخفضة أكبر عند المرضى ذوي قيم حمض البول المنخفضة.

وذلك بفارق احصائي **p–value=<0.05**.

الخلاصة: لمستوى حمض البول في البلازما تأثير على تطور الداء التنكسي وشدة الأعراض حسب مقياس **WOMAC** على شدة التظاهرات الشعاعية حسب **KL grade**.

الكلمات المفتاحية: حمض البول، الداء التنكسي في الركبتين، النقرس، **WOMAC**، **KL grade**.

أولا:

الإطار العام للبحث

الإطار العام للبحث

المقدمة:

يعتبر الداء التنكسي مرضاً مزمناً يعتمد على العمر ويتميز بتنكس الغضروف المفصلي وتصلب العظام تحت الغضروف وهو السبب الرئيسي للألم المزمن وضعف الحركة وانخفاض نوعيّة الحياة لدى كبار السّن وهو السّبب الأكثر شيوعاً للحد من نشاط السكان في منتصف العمر وكبار السن كما يعتبر الدّاء التنكسي في الرّكبة من 11 مساهماً في الاعاقة العالمية، وتمثل أكثر من 80% من العبء الاجمالي للأمراض حيث 19 % على الأقل من البالغين فوق 45 سنة أو أكثر لديهم داء تنكسي في الركبة، ويبلغ خطر الاصابة بأعراض الداء التنكسي في الركبة على مدى الحياة 45% (40% عند الذكور و 47% عند الاناث) مع زيادة الخطر حوالي 60.5% لدى الأشخاص الذين يُعانون من البدانة المفرطة، لذلك انتشار الداء التنكسي في العالم يجعله مشكلةً اجتماعيةً خطيرةً لا يمكن إهمالها فظهرت قضية ملحّة لدراسة عوامل الخطر وتدابير الوقاية من الدّاء التنكسي.

– لايزال السّبب في الدّاء التّنكسي غير واضح تماماً فقد ينتج الداء التنكسي في الركبة عن مزيج من انهيار الغضروف المفصلي بسبب التّحمّل الميكانيكي والانهيار المزمن وعادة ما يكون تطور الداء التنكسي بطيء ومع ذلك كان لدى بعض المرضى تطور سريع في الضّرر البنيوي.[4]

– تعتبر التنبتات العظمية OST وتضيق مساحة المفصل JSN ميّزتان شعاعيتان نموذجيتان للإصابة بالداء التنكسي.[4]

– تعتبر عملية تبديل المفصل العلاج الأساسي والوحيد للمرحلة المُتأخرة من الداء التنكسي ولكنها تسبب أعباءً ثقيلةً للمرضى جسدياً وعقلياً ومالياً، لذلك قد يؤدي التّقدم في فهمنا للعوامل المُسببة للدّاء التّنكسي إلى ادخال استراتيجيات علاجيّة جديدة.

– يعتبر حمض البول في الدم المُستقلب النّهائي لمركب البيورين.[4]

– تؤدي الاضطرابات الاستقلابية للبيورين إلى فرط حمض في الدم، وقد أوضحت الأبحاث السابقة أن حمض البول المتبلور يمكن أن يؤدي الى تفاعل التهابي مزمن في المفاصل، كما يمكن أن يؤدي ترسّب بلورات حمض البول داخل المفاصل والأنسجة الرّخوة إلى التهاب المفاصل النّقرسي الحاد والمُؤلم ومع ذلك يمكن أن يؤدي ارتفاع حمض البول في الدم إلى حالة التهابية مزمنة منخفضة المستوى حتّى في حال عدم وجود النقرس.[4]

– من الناحية الوبائية تعدّ الشيخوخة والسّمنة من عوامل الخطر الشائعة للداء التنكسي وترسب البلورات في الأنسجة، وكلا الحالتين تشتركان في ميل مشترك لبعض المفاصل بما فيها مفصل الركبة

– بالإضافة لذلك يرتبط الداء التنكسي باستجابة الإنترلوكين 1 وهو وسيط رئيسي للاستجابة الالتهابية لترسّب البلورات في الأنسجة.[5]

أهمية البحث:

أظهرت العديد من الدراسات ان ارتفاع حمض البول في الدم له تأثير معقّد في الداء التنكسي ولكن لا توجد الى الآن دراسات حاسمة.

لذلك كان هدف هذه الدراسة كشف العلاقة بين ارتفاع حمض في الدم والشدة السريرية والشعاعية للداء التنكسي في الركبتين عند المرضى غير المصابين بالنقرس استناداً الى مشعر WOMAC ومشعر kellgren–lawrence

الفرضية البحثية:

تفترض الدراسة امكانية ربط ارتفاع حمض البول في الدم مع الشدة السريرية والشعاعية للداء التنكسي عند المرضى غير المصابين بالنقرس.

السؤال البحثي:

هل يمكن أن يكون لارتفاع حمض البول في الدم علاقة بزيادة الشدة السريرية والشعاعية للداء التنكسي عند مرضى الداء التنكسي في الركبتين غير المصابين بالنقرس؟

هدف البحث:

دراسة العلاقة بين نسبة حمض البول في الدم والشدة السريرية والشعاعية للداء التنكسي عند مرضى الداء التنكسي غير المصابين بالنقرس مما قد يفتح أفق علاج جديدة.

محددات البحث وحدوده:

شملت محددات البحث صعوبة اجراء التحليل والصورة الشعاعية في وقت واحد وصعوبة شرح مشعر ووماك لبعض المرضى.

الحدود المكانية: شملت المرضى المراجعين في مشفى الأسد والمواساة الجامعيين.

الحدود الزمانية: سنة مع امكانية تمديدها لاستكمال جمع العينات.

الحدود المنهجية: اجراء تحليل حمض البول بالدم واجراء صورة بسيطة للركبتين.

منهج البحث وأدواته:

تجرى الدراسة على مرضى الداء التنكسي في الركبتين وغير المصابين بالنقرس المراجعين لمشفيي الاسد والمواساة الجامعيين وهي دراسة مقطعية مستعرضة cross sectional تم اجراء تحليل حمض البول والصورة البسيطة للركبتين وتم ادخال المرضى في الدراسة بعد أخذ الموافقة المستنيرة وبعد تطبيق معايير الاشتمال والاستبعاد.

الدراسات المرجعية:

هنالك عدد من الدراسات العالمية التي تبحث دور حمض البول في الداء التنكسي في الركبتين عند المرضى غير المصابين بالنقرس نذكر منها:

Association of serum uric acid with clinical and radiological severity of knee osteoarthritis in non-gouty patients.

وهي دراسة مقطعية مستعرضة نشرت في مصر عام 2021 شملت 200 مريض ومريضة مصابون بالداء التكسي في الركبتين دون اصابة بالنقرس ودرست الشدة السريرية حسب مشعر ووماك والشعاعية بناء على الصورة البسيطة والمرنان للركبتين ثم مقارنة الشدة السريرية والشعاعية مع قيم حمض البول عند هؤلاء المرضى.

Serum uric acid levels influence osteoarthritis knee in non-gouty population: does reference range need a revisit?

والثانية نشرت في عام 2018 وهي دراسة مقطعية مستعرضة شملت 570 مريضا ومريضة مصابين بالداء التنكسي في الركبتين دون اصابة بالنقرس درست الشدة السريرية حسب مشعر ووماك والشدة الشعاعية حسب KL-grade مع مقارنة النتائج بقيمة حمض البول عند هؤلاء المرضى.

ثانياً:

الدراسة النظريَّة

1- مقدّمة:

إنّ الداء التنكسي (الفُصال العظمي) (OA) (osteoarthritis) هو أكثرُ أنواعِ الأمراض المفصلية شيوعاً، حيث يُصيب أكثر من 30 مليون فرد في الولايات المتحدة وحدها. إنه يمثّلُ مجموعةً غيرَ متجانسةٍ من الحالات التي تؤدّي إلى تغيّراتٍ نسيجيةٍ وشعاعيةٍ شائعةٍ. كانَ يُعتقد أنّه اضطرابٌ تنكسيٌّ ناجمٌ عن الانهيار الكيميائي الحيوي للغضروف الزجاجي (الهيالييني) في المفاصل الزليليّة. ومع ذلك، فإنّ وجهة النظر الحالية ترى أن الداء التنكسي لا يشملُ فقط الغضروف الزجاجي وإنّما المفصل بأكملهِ، بما في ذلك العظم تحت الغضروف والغشاء الزليلي. يصيبُ الداء التنكسي غالباً المفاصل الحاملة للوزن، بما في ذلك الركبتين، الوركين، كما تصيب العمود الفقري الرقبي، القطني، والعجزي، والقدمين. تشملُ المفاصل الأخرى التي تُصابُ بشكلٍ شائعٍ المفاصل بين السلاميات البعيدة (DIP)، المفاصل بين السلاميات القريبة (PIP)، والمفاصل الرسغية السنعية (CMC).

على الرغم من الاعتقاد السابق بأنّ الداء التنكسي ناتجٌ إلى حدٍّ كبيرٍ عن التآكل المفرط، إلا أنَّ الأدلّة المتزايدة تشيرُ إلى مساهماتِ الآلية الميكانيكية غير الطبيعية والالتهاب. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تؤدّي بعض الإجراءات الغازية (مثل استئصال الغضروف الهلالي بالمنظار) إلى ترقٍّ سريعٍ نحو الداء التنكسي في مفصل الركبة.

تاريخياً، تمَّ تقسيم الداء التنكسي إلى أشكالٍ أوليةٍ وثانويةٍ، على الرغم من أنَّ هذا التقسيم مصطنعٌ إلى حدٍّ ما. من السهل فهم الداء التنكسي الثانوي كمفهومٍ: فهو يشيرُ إلى مرضٍ في المفاصل الزليلية ينتجُ عن بعض الحالات المؤهبة التي تغيّرُ سلباً أنسجة المفصل (كالرضّ على الغضروف المفصلي أو العظم تحت الغضروف). يمكن أن يحدث الداء التنكسي الثانوي في الأفراد الأصغر نسبياً. [10]

إنّ تعريف الداء التنكسي الأوّلي أقلُّ وضوحاً. على الرغم من أنّ هذا الشكل من الداء التنكسي مرتبطٌ بحدثية التقدّم في العمر ويصيبُ عادةً الأفراد الأكبر سناً، إلا أنّهُ بالمعنى الواسع للمصطلح ظاهرةٌ مجهولةُ السبب، تحدثُ في مفاصلَ سليمةٍ سابقاً ومن دون عاملٍ مُطلقٍ لبدء المرض. يقصرُ بعض الأطباء مصطلح الداء التنكسي الأوّلي على مفاصل اليدين (على وجه التحديد، مفاصلDIP، PIP، ومفاصل قاعدة الإبهام). يشملُ البعض الآخر الركبتين، الوركين، والعمود الفقري أيضاً.[11]

عند اكتشاف الأسباب الكامنة وراء الداء التنكسي، قد يصبح مصطلح الداء التنكسي الأوّلي أو مجهول السبب قديماً. على سبيل المثال، يعتقد العديد من الباحثين أن معظم حالات الداء التنكسي الأوّلي في الورك قد تكون في الواقع ناتجةً عن عيوبٍ خلقيةٍ أو تطوريةٍ خفيةٍ أو حتى غيرَ معروفةٍ.[12]

2- الوبائيات:

2-1-الإحصائيات في الولايات المتحدة والعالم:

يُصيبُ الداء التنكسي (OA) أكثرَ من 32 مليون فرد في الولايات المتحدة، على الرغم من أنّ الأرقام الإحصائية تتأثّرُ بكيفية تعريف الحالة، أي بالتقرير الذاتي، أو بمعايير التصوير الشعاعي أو الأعراض، أو بمزيجٍ من هذه المعايير [14/13] على أساس معايير التصوير الشعاعي للداء التنكسي، يُصابُ بهذا المرض أكثر من 50% من البالغين بعمر أكبر من 65 سنة.

على الصعيد الدولي، يُعتبَر الداء التنكسي أكثرَ الأمراض المفصلية شيوعاً. تختلفُ تقديراتُ تواترهِ عبر المجموعات السكانية المختلفة.

2-2- الوبائيات المتعلّقة بالعمر:

إنّ الداء التنكسي الأوّلي هو اضطرابٌ شائعٌ لدى كبار السن، وقد يتظاهرُ المرضى بلا أعراضٍ. يلاحظ عندما يقارب من 80-90% من الأفراد الذين تزيدُ أعمارهم عن 65 سنة دليلاً شعاعياً على داء تنكسي أولي.[14]

عادةً لا تصبحُ الأعراض ملحوظةً إلا بعد سن الخمسين. يزدادُ انتشارُ المرض بشكلٍ كبيرٍ بين الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 50 سنة، ويرجعُ ذلك على الأرجح إلى التغيّرات المرتبطة بالعمر في الكولاجين والبروتيوغليكان التي تقلّلُ من قوّة الشد في غضروف المفصل وبسبب نقص إمداد الغضروف بالمغذيات.

2-3- الوبائيات المتعلّقة بالجنس:

في الأفراد الذين تزيدُ أعمارهم عن 55 سنة، يكونُ انتشار الداء التنكسي بين النساء أعلى منه بين الرجال [4]

إنّ النساء معرّضاتٌ بشكلٍ خاصّ للإصابة بالداء التنكسي في المفاصل بين السلاميات البعيدة.(DIP) تعاني النساء أيضاً من الداء التنكسي في مفصل الركبة بشكلٍ متكرّرٍ أكثر من الرجال، مع نسبة إصابة إناث : ذكور تبلغ 1.7: 1. إنّ النساء أيضاً أكثرُ عرضةً للإصابة بالداء التنكسي التآكلي، حيث تبلغ نسبة إصابة إناث: ذكور حوالي 12: 1.

2-4- الوبائيات المتعلّقة بالعرق:

لوحظت فروقٌ بين الأعراق في انتشار الداء التنكسي. يعدُّ المرض أكثر انتشاراً لدى الأمريكيين الأصليين مقارنةً ببقية الأفراد. يُلاحظ مرض الورك في المرضى الصينيين من هونج كونج بشكل أقل تواتراً منه في السكان البيض المتطابقين مع العمر. ومع ذلك، فإن الداء التنكسي العرضي في الركبة شائعٌ للغاية في الصين. في الأشخاص بعمر أكبر من 65 سنة، يكون الداء التنكسي أكثر شيوعاً في البيض منه عند السود. يبدو أن الداء التنكسي في الركبة أكثر شيوعاً عند النساء السود منه في المجموعات الأخرى. [16]

3- الآلية الإمراضية:

3-1-دور الالتهاب:

تقليدياً، تمّ تعريف التهاب المفصل (inflammatory arthritis) جزئياً على أساس الالتهاب الخلوي المتمثّل في زيادة عدد الكريات البيض في أنسجة المفصل والسائل الزليلي المصابة. إنّ الالتهاب الخلوي الكلاسيكي في الداء التنكسي (OA) ليس بارزاً، حيث يكون عدد الكريات البيض في سائل المفصل ما يتجاوز 1000 إلى 2000 خلية/مل. [18]

إنّ ذلك على عكس أشكال التهاب المفصل الالتهابي، كالتهاب المفاصل الرثياني (RA)، حيث يتعدّى عدد كريات الدم البيضاء في السائل الزليلي بشكل عام 2000 خلية/مل ويترافق بارتشاحٍ أكثر شدّةً للكريات البيض في الغشاء الزليلي مع تكاثر أرومات الليف الزليلية مما يؤدي إلى تكوّن السُبُل (pannus). [19]

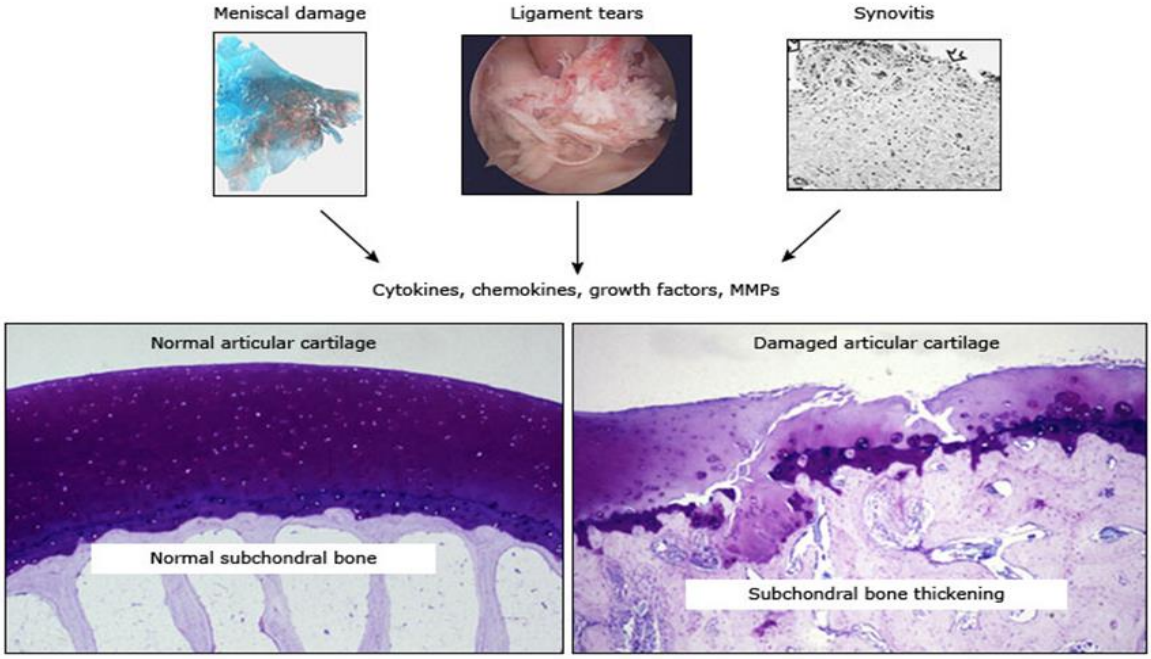
على الرغم من أنّ الالتهاب الزليلي موجودٌ أيضاً في OA, وفي بعض الأفراد لا يمكن تمييزه عن التهاب المفاصل الرثياني، فإن أفضلَ تقديرٍ للمُكوّن الالتهابي في الداء التنكسي هو على المستوى الجزيئي ويتميّزُ بوجودِ مجموعةٍ من الوسائط الالتهابية، بما في ذلك السيتوكينات والكيموكينات، التي هي جزءٌ من الاستجابة المناعية الفطرية لأذيّة المفصل[20].

يبدو أنَّ العواملَ الالتهابية تقودُ إنتاجَ الإنزيمات الحالّة للبروتين المسؤولة عن تدرّك المطرق خارج الخلوي الذي يؤدّي إلى تخرّب أنسجة المفصل. على الرغم من أنّ تخرّب وفقد الغضروف المفصلي هو مكوّنٌ مركزيٌّ في الداء التنكسي، إلا أنَّ جميع أنسجة المفصل تتأثّرُ بطريقةٍ ما، ممّا يشيرُ إلى أنّ الداء التنكسي (OA) هو مرضٌ يُصيبُ المفصل كعضوٍ .[21]

تلعب العوامل الميكانيكية بالتأكيد دوراً رئيسياً في الداء التنكسي وهناك بعضُ الجدل في هذا المجال حول المدى الذي تتواسطُ فيه ميكانيكيَّة المفصل الشاذة في الداء التنكسي. ومع ذلك، تشيرُ الأدلة إلى أنه بدلاً من مجرد التسبب في تخرّب أنسجة المفصل عن طريق التآكل، فإنّ الحِمْل المُفرط أو غير الطبيعي للمفصل يحفّزُ أيضاً خلايا النسيج المفصلي لإنتاج عوامل التهابية وحالات بروتين (proteases) تلعبُ دوراً وسيطاً في تخرّب أنسجة المفصل.[22]

3-2-نظرة على التشريح المرضي:

إنّ الدّاء التنكسي (OA) هو أحدُ الأسباب الأكثر شيوعاً للإعاقة المزمنة لدى البالغين بسبب الألم وتغيّر وظيفة المفصل الناتجة عن التغيّرات التشريحية المرضية المميّزة في أنسجة المفصل (الشكل 1). تتواجدُ التغيّرات الباثولوجية بدرجاتٍ متفاوتةٍ في جميع مرضى الداء التنكسي، ما يقترحُ استجابةً مشتركةً للمفصل لمجموعة متنوعةٍ من الأذيات.[23]



الشكل (1): الآلية الإمراضية للداء التنكسي.

قد يعتمدُ الترتيب الذي تتأثّرُ فيه أنسجةُ المفصل على العوامل البادئة. باستثناء الداء التنكسي التالي للرض الذي يبدأ بأذيةٍ حادةٍ في أحد مكونات أنسجة المفصل الرئيسية، كتمزّق الرباط، فإنّه غالباً ما يكون من الصعوبة بمكانٍ معرفة أنسجة المفصل التي تتأثّرُ أولاً. لا تعطي الصور الشعاعية البسيطة صورة عن الأنسجة الرخوة في الداء التنكسي لأنها تصوّر فقط أحد مكونات الحالة بما في ذلك فقدان الغضروف الذي ينتج عنهُ تضيّق المسافة المفصلية والتغيرات العظمية التي تؤدّي إلى التصلب تحت الغضروفي، الكيسات، وتشكيل المناقير العظمية. بمجرد أن تظهر هذه التغيّرات في الصور الشعاعية، تكون الحالة قد تقدّمت بشكلٍ ملحوظٍ. يمكن أن تكشف دراسات التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) عن المرض المبكر وقدّمت دليلًا على التغيرات المطرقية في الغضروف، التهاب الغشاء الزليلي، آفات نقي العظام، والتغيرات التنكسية في بنى الأنسجة الرخوة خارج الغضروف بما في ذلك الأربطة والغضروف الهلالي للركبة .[25]

مع ترقّي الداء التنكسي، فإنّه يؤثر في النهاية على المفصل بأكمله، ما يؤدّي إلى قصور الأجزاء المكونة. ومع ذلك، لا يترقى الداء التنكسي بنفس الوتيرة لدى جميع الأفراد ولن يطوّر كلُّ شخصٍ مصابٍ بمرضٍ مبكرٍ داءً تنكسياً أكثر شدةً.

3-2-1-**الغضروف المفصلي:**

على الرغم من الاعتقاد الشائع بأنه "ممتصٌّ للصدمات"، يعملُ الغضروف المفصلي بشكلٍ أساسيٍّ على توفير سطحٍ أملسَ منخفضِ الاحتكاك يسمح بحركةِ انزلاقٍ طبيعيةٍ للمفصل. تمتصُّ الأنسجةُ الأخرى معظم الحِمْل الواقع على المفصل، بما في ذلك العضلات المحيطة بالمفصل، العظم تحت الغضروفي، والغضروف الهلالي في الركبة.

إنّ حمض الهيالورونيك هو المادة الموجودة في السائل الزليلي التي توفّرُ اللزوجة، ولكنّها تتطلّبُ وجودَ بروتين مخاطي كبير وهو (lubricin) (المعروف أيضًاً باسم البروتيوغليكان– 4 أو بروتين المنطقة السطحية) لتوفير حالة احتكاكٍ منخفضةٍ وحماية سطح المفصل، بما في ذلك الخلايا الغضروفية في المنطقة السطحية، من ضغوط الجز (shear stress) .[26] توفّرُ ألياف الكولاجين قوّة الشد وتشكّلُ شبكةً تقيّدُ البروتيوغليكان المحبة للماء التي توفر المرونة.

تظهر التغيّرات المرضية المبكّرة في الداء التنكسي بشكلٍ شائعٍ على سطح الغضروف المفصلي مع رجفان (Fibrillation) في المناطق البؤرية التي تعاني من الحمل الأعظمي. يتضخّمُ الغضروفُ في البداية مع ارتخاء شبكة الكولاجين ما يسمحُ للبروتيوغليكان المحبة للماء بجذب الماء والتوسّع. عادةً ما تكون الخلايا الغضروفية، وهي النوع الوحيد من الخلايا الموجودة في الغضروف، هادئةً. الخلايا الغضروفية هي خلايا نشطة تحافظ على الغضروف من خلال الأنشطة الابتنائية/التقويضية الطبيعية.

مع تطور الداء التنكسي، يتسارع هذا النشاط بشكل كبير:

تتكاثرُ الخلايا الغضروفية (بدرجةٍ متواضعةٍ) وتشكّلُ مجموعاتٍ، على الأرجح استجابةً لفقدان المطرق. يخضعُ جزءٌ على الأقل من الخلايا الغضروفية لتبديل نمط ظاهري إلى خلية غضروفية ضخامية. مع ترقي الداء التنكسي، يحدث تدرّك وفقد شديد للمطرق بسبب استمرار إنتاج البروتياز الناتج عن السيتوكينات الالتهابية وشظايا بروتينات المطرق التي تقوم بتلقيم راجع للخلايا الغضروفية وتحفزّها بطريقة ذاتية الإفراز (autocrine) والإفراز المحيطي (paracrine) لإنتاج المزيد من السيتوكينات والبروتياز. يملكُ الغضروف سعةً محدودةً للإصلاح، وبمجرّد أن يتدرّك الكولاجين ويُفقَد، لا يتم استبداله. [27]

عند حدوث تلفٍ كبيرٍ في المطرق، يمكن رؤية موت الخلايا الغضروفية، ما يؤدّي إلى مناطق من المطرق خالية من الخلايا.

3-2-2-العظام:

تحدث سماكة العظم تحت الغضروف (bone sclerosis) بسبب زيادة إنتاج الكولاجين الذي يتمعدن بشكلٍ غير صحيحٍ. تتشكل المناقير العظمية (osteophytes) عند حواف المفصل، غالباً في موقع ارتكاز الأوتار أو الأربطة. في المرض الأكثر تقدّماً، تحدث الكيسات العظمية ولكن لا تُشاهد تآكلات العظم. الاستثناء من هذا الأخير هو التهاب المفاصل التنكسي التآكلي الذي يُلاحظ بشكل شائع في المفاصل البعيدة لليدين (DIP,PIP) ويترافقُ بتآكلٍ مركزيّ يختلفُ في الموقع عن التآكل الهامشي الذي يظهر في التهاب المفاصل الرثياني (RA) والنقرس. يمكن رؤية آفات نقي العظم، التي تظهر في التصوير بالرنين المغناطيسي، بشكلٍ أكثرَ شيوعاً في المناطق التي تعاني من فقد الغضروف وحيث يكون الحِمْل الميكانيكي أعظمياً. من الناحية التشريحية المرضية، تتكوّن هذه الآفات البؤرية من تخرّب بنيوي مجهري للعظم مصحوبٍ بنخرٍ وتليّفٍ موضّعٍ.[29]

3-2-3-الغشاء الزليلي:

سيختبرُ معظمُ الأشخاص المصابون بالداء التنكسي العرضي درجةً معيّنةً من التهاب الغشاء الزليلي (synovitis) و/أو ضخامة الغشاء الزليلي أثناء سير المرض [17/16] على عكس التهاب المفاصل الرثياني والأشكال الأخرى لما يسمى الأمراض المفصلية الالتهابية، لا يُعتقَد أنّ التهاب الغشاء الزليلي هو العامل البادِئ في الداء التنكسي الأوّلي. ومع ذلك، يُساهم التهاب الغشاء الزليلي في الألم وترقي المرض [16] بما في ذلك تخرّب الغضروف، المتواسط بإنتاج العوامل الالتهابية والبروتينات المشار إليها بالأنماط الجزيئية المرتبطة بالضرر (DAMPs)، بما في ذلك alarmins [20] يمكن رؤية الداء التنكسي الثانوي في المفاصل المصابة سابقاً بالأمراض المفصلية الالتهابية (inflammatory arthritis)، على الرغم من أنّ التشريح المرضي يختلف نوعاً ما عن الداء التنكسي الأولي بسبب التأثيرات السابقةِ لمكوّنٍ التهابيٍّ أكثرَ وضوحاً يسبّبُ تخرّباً أكبر للمفصل بما في ذلك تآكلات العظم.

3-2-4-**الأنسجة الرخوة:**

في الداء التنكسي، وبالإضافة إلى الغضروف، تتأثّرُ مكونات الأنسجة الرخوة للمفصل، بما في ذلك الأربطة، محفظة المفصل، والغضروف الهلالي للركبة. تُظهِر هذه الأنسجة اضطراباً في المطرق خارج الخلوي وفقداناً للخلايا. يساهم تسمّك محفظة المفصل مع المناقير العظمية في الضخامة الملحوظة في مفاصل الداء التنكسي. في البالغين الأكبر سناُ مع داء تنكسي مثبت، من الشائع جداً مشاهدة تمزقاتٍ في الأربطة والغضروف الهلالي، والتي هي بدون سوابق أذية مفصلية، من المرجّح أن تكون ذات طبيعة تنكسية [30] بالإضافة إلى تأثير تمزّق الغضروف الهلالي على آلية عمل المفاصل، فقد أظهرت الدراسات أنّ الغضروف الهلالي المتمزّق يمكن أن يكون مصدراً للوسائط الالتهابية في المفصل [32] تتأثّرُ العضلات والأعصاب حول المفصل أيضاً بالداء التنكسي ما يؤدّي إلى الضعف والألم [31]

3-3- **مسارات الآلية الإمراضية:** إنّ التغيرات التشريحية المرضية في مفصل الداء التنكسي الموصوفة فيما سبق موجودةٌ بشكلٍ شائعٍ، لا سيّما في المراحل المتقدمة من المرض، بغض النظر عن العامل المحرّض. ومع ذلك، يمكن أن يختلف المسار من العوامل البادئة نحوَ المرض. وقد دفع ذلك البعضَ إلى التفكير بالداء التنكسي على أنّه مجموعة من الحالات أو الأنماط الظاهرية المختلفة أكثر من كونهِ مرضاً واحداً.

3-3-1- **عوامل الخطر:**

تمَّ ربطُ عوامل خطر متعددة بإمراضية الداء التنكسي، تشملُ التقدّم في العمر، أذية المفصل، البدانة، الوراثة، عوامل تشريحية بما في ذلك شكل المفصل ومواءَمته، والجنس [33]

التقدّم في العمر: من الواضح أنّ الداء التنكسي مرتبطٌ بالشيخوخة، مع زيادة حدوث وانتشار الداء التنكسي مع التقدّم في العمر [34] ومع ذلك، فمن الواضح أيضاً أنّ شيخوخة أنسجة المفصل وتطوّر الداء التنكسي هما حدثيتان مختلفتان. على الأرجح أنّ تغيرات الشيخوخة تجعلُ المفصل أكثر عرضةً لتطوّر الداء التنكسي وتعزّز الترقي. يمكنُ تقسيم تغييرات الشيخوخة داخل المفصل التي تساهم في الداء التنكسي إلى شيخوخة المطرق خارج الخلوي وشيخوخة الخلايا.

تتضمن تغيّرات المطرق مع تقدّم العمر: ترقّق الغضروف المفصلي، قلّة الترطيب، وتراكم البروتينات التي تحتوي على المنتجات النهائية المتقدمة لإضافة الغلوكوز (glycation) (AGEs). تتسبب AGEs في زيادة تشابك الكولاجين، ما يؤدّي إلى تغيير الخصائص الميكانيكية الحيوية التي تتميز بزيادة "الهشاشة" [34] يسمح معدّل التقلّب المنخفض في الغضروف [20] بتراكم بطيء جدًا لـ AGEs التي لا تتمُّ إزالتها كما هو الحال في الأنسجة التي تملكُ معدل تقلّبٍ أعلى للمطرق مثل العظام.

هناك تغيرٌ آخر في المطرق مرتبط بالشيخوخة يظهر في الغضروف وهو التكلّس غير الطبيعي الذي يشار إليه باسم التكلّس الغضروفي (chondrocalcinosis). ينتج التكلّس الغضروفي بشكل أكثر شيوعاً عن تراكم بلورات بيروفوسفات الكالسيوم ثنائي الهيدرات، على الرغم من أن بلورات فوسفات الكالسيوم الأساسية وبلورات هيدروكسي أباتيت قد تلعب أيضاً دوراً [35] يترافقُ التكلّس الغضروفي بنوبات التهاب مفصل حاد وحيد أو قليل المفاصل مُحدَث بالبلورات أو النقرس الكاذب. على الرغم من أنه لا يزال موضع نقاش، يُعتقَد أن التكلس الغضروفي يمكن أن يساهم في تطوّر الداء التنكسي [36]. غالبًا ما يُشاهَد التكلس الغضروفي في المفاصل التي تملكُ دليلاً شعاعياً على داء تنكسي. يمكن أن يغيّر التكلس غير الطبيعي الخصائص الميكانيكية لأنسجة المفاصل، ويمكن أن يساهم الالتهاب المُحدَث بالبلورات الناتج عن تفعيل الجهاز المناعي الفطري في أنسجة المفصل في الداء التنكسي عن طريق تحفيز إنتاج الوسائط الالتهابية.

هناك مجموعة من التغييرات الخلوية التي يمكن أن تربط بين التقدّم في العمر والداء التنكسي. وتشملُ سوء وظيفة المتقدّرات المتعلّق بالشدّة التأكسدية وتخرّب DNA المتقدّرات، انخفاض الاستجابة لتحفيز عوامل النمو الابتنائية بما في ذلك عامل النمو الشبيه بالأنسولين-1 (IGF-1) وعامل النمو المحوِّل- بيتا، شيخوخة الخلية التي ينجمُ عنها النمط الظهاري الإفرازي المتعلّق بالشيخوخة، وانخفاض في حدثية تسمى الالتهام الذاتي (autophagy) وهي آلية وقائية مسؤولة عن تدرّك وإزالة المكونات الخلوية التالفة [37] تساهم هذه التغييرات الخلوية في عدم التوازن بين النشاط الابتنائي المتواسط بعوامل النمو الضروري لإنتاج وإصلاح المطرق التالف من جهةٍ والنشاط التقويضي المتواسط بالوسائط الالتهابية والبروتياز الذي يعزز تدمير أنسجة المفصل من جهةٍ أخرى.

أذية المفصل: عادةً ما يسمّى الداء التنكسي الذي يتطوّرُ بعد أذية المفصل بالداء التنكسي التالي للرضّ (posttraumatic OA). غالباً ما تظهر التغيّرات المرضية في غضون 10 سنوات بعد الأذية، ويتأثرُ وقت ظهورها جزئياً بعمر الفرد وقت الأذية [38]. يمكن أن يتطوّر الداء التنكسي بعد الأذيات التي تسبّب تمزق الرباط و/أو الغضروف الهلالي، أو بعد أذياتٍ كالكسور التي تشمل المفصل. يستحثُّ التمزّق التهاباً حاداً مصحوباً بتورّم في المفصل والذي يكون شديداً بشكلٍ خاص عند تمزق رباطٍ رئيسيٍّ كالرباط الصليبي الأمامي (ACL). أظهرت الدراسات وجود مجموعة من الوسائط الالتهابية، بما في ذلك عامل النخر الورمي – ألفا (TNF–α) (مرتفع ستة أضعاف) والإنترلوكين–6 (مرتفع بمقدار 1000 ضعف)، بعد الأذية بفترةٍ قصيرةٍ [39]. إنّ خطر حدوث الداء التنكسي بعد تمزق الرباط الصليبي الأمامي هو نفسه سواءً تمّ إصلاح الرباط أم لا [41] ،يقترحُ ذلك إمّا أنّ آلية المفصل التي لم يتمّ استعادتها بالكامل بعد ترميم الرباط الصليبي الأمامي أو الالتهاب الحاد الذي يحدث مع التمزّق، يضعُ الداء التنكسي في حركةٍ لا تتوقف بالرغم من ترميم الرباط. أظهرت الدراسات أنّ واسمات تدرّك الكولاجين والبروتيوغليكان موجودةٌ بشكل حاد بعد الأذية وتستمرُّ مع مرور الوقت [42].

البدانة: يعتبر وزن الجسم عاملَ خطرٍ للداء التنكسي ليس فقط في المفاصل الحاملة للوزن كالركبة والورك، ولكن أيضاً في اليد [43]. يؤدي الوزن الزائد بالتأكيد إلى زيادة الحِمْل على المفصل، ولكن هناك أدلة متزايدة على مساهمة استقلابية في الداء التنكسي. من شأن ذلك أن يفسر ترافق البدانة مع الداء التنكسي في اليد، وعدم إصابة جميع البدينين أو زائدي الوزن بـ OA في الركبة أو الورك [44]. إنّ البالعات داخل الأنسجة الشحمية هي مصدرٌ للسيتوكينات الالتهابية، بما في ذلك إنترلوكين–6 و TNF–α, وتنتج الخلايا الشحمية أديبوكينات مثل اللبتين. قد تعزز السيتوكينات المرتبطة بالبدانة حالة التهاب جهازي منخفض الدرجة يمكن أن تساهم في تطوير OA, بينما اقتُرِح أن يكون للبتين تأثيرات مباشرة على أنسجة المفصل التي تعزّز تطوّر OA [45]

الوراثة: يمكن أن تؤدّي الأشكال الوراثية من الداء التنكسي الناجمة عن بعض الطفرات النادرة في أنواع الكولاجين (II, IX, أو XI) (وهي الكولاجينات البنيوية الموجودة في الغضروف المفصلي) إلى داء تنكسي مبكر والذي يمكن أن يبدأ في وقتٍ باكرٍ من المراهقة، مما يقودُ إلى شكلٍ مدمّرٍ شديدٍ من التهاب المفصل الذي يصيب عدة مفاصل [31]. نظراً لأنّ الجسم الزجاجي في العين يحتوي أيضاً على هذه الأنواع من الكولاجين، يعاني بعض المرضى أيضاً من مرضٍ في العين. تملكُ الأشكالُ الأقلُّ شدةً من OA أيضاً مكوناً وراثياً والذي تمّ تقديره بأنّهُ يفسّر ما يقرب من 40% من مخاطر الإصابة بالداء التنكسي [46]. تمّ اكتشاف العديد من مواقع الخطر ووُجِدَ الارتباط الأكثر اتساقاً لتعدّد الأشكال في الجين الذي يرمز لعامل النمو والتمايز-(GDF-5) 5، وهو أحد أفراد عائلة الجينات المكوِّنة للعظام والذي يلعب دوراً في تطوّر المفصل [47] يُعتقد أن الطفرات في GDF-5 تؤهب لـ OA بسبب تغيّر شكل المفصل. وجدت الدراسات الجينية (بخلاف طفرات الكولاجين النادرة المذكورة أعلاه) أن الجينات الفردية توفّر زيادة طفيفة جدًا في خطر الإصابة بالداء التنكسي، ما يقترحُ أن هناك حاجة إلى جينات متعددة لحدوث OA أو أنّ العوامل البيئية و/أو الوراثة اللاجينية مهمة.

عوامل تشريحية: يمكن أن يؤثر شكل المفصل، خاصة الورك، على تطور OA. يترافق خلل تنسج الجوف الحقّي الخلقي بداء تنكسي مبكّر في مفصل الورك والذي يتطلب غالباً استبدال المفصل. من العوامل التشريحية المهمّة المرتبطة بالداء التنكسي في الركبة هو الشكل التشريحي للطرفين السفليين. إنّ الأفراد الذين لديهم فحج (تقوس الساقين) معرضون بشكل متزايد لخطر الإصابة بداء تنكسي فخذي ظنبوبي أنسي، في حين أنّ الأفراد الذين لديهم روح ركبتين (knocked knee) معرضون لخطر الإصابة بداء تنكسي فخذي ظنبوبي وحشي [48] إنّ أفضل تفسيرٍ لعلاقة العوامل التشريحية بـ OA هو آلية عمل المفصل المتغيّرة باعتبارها السبب الأول وراء الداء التنكسي والتي تؤدي إلى زيادة إنتاج الوسائط الالتهابية والإنزيمات الحالّة للبروتين [48].

الجنس: إنّ الداء التنكسي في اليدين والركبتين أكثرُ شيوعاً عند النساء منه لدى الرجال، بينما ينتشرُ الداء التنكسي في الورك بشكل متساوٍ [42]. يمكن أن يفسِّرَ الارتباطُ القوي بين OA والتقدم في العمر سبب شيوع الداء التنكسي في سنوات ما بعد سن الضهي، على الرغم من وجود بعض الأدلة على أن فقدان الإستروجين يمكن أن يكون عاملاً مساهماً [45].

3-3-2- الوسائط الالتهابية:

قد تلعب الوسائط الالتهابية دوراً في الآلية الإمراضية للداء التنكسي كمحرّكاتٍ محتملةٍ لتخرّب أنسجة المفصل. ما تزالُ قائمة الوسائط الالتهابية الموجودة في السائل الزليلي والأنسجة المصابة بالداء التنكسي في نموٍّ مستمرٍّ. ركزت الدراسات المبكرة على دور إنترلوكين-1 وقدرته على تحفيز نشاط تقويضي للغضروف مما يؤدي إلى تدرّك المطرق. تم التشكيك في دور إنترلوكين-1 في OA لأنّ المستويات الموجودة في المفاصل المصابة (في مجال بيكوغرام/مل) أقل بكثير من المستويات المطلوبة للتسبب في تدرّك الغضروف (مجال نانوغرام/مل). توجد سيتوكينات أخرى في السائل الزليلي لمفصل OA بمستوياتٍ أعلى بكثير من إنترلوكين-1 أو TNF-α، مثل إنترلوكين-6، بروتين الانجذاب الكيميائي للبالعات-1 (MCP-1)، البروتين المستحث بالإنترفيرون-10، والمونوكين المستحث بالإنترفيرون [49]. تم العثور على عدد كبيرٍ من السيتوكينات الأخرى بالإضافة إلى الكيموكينات في السائل الزليلي أو لوحظ أنها تُنتَج عن طريق الخلايا الغضروفية المفصلية و/أو الخلايا الهلالية. تعزّزُ هذه الوسائط التهاب الغشاء الزليلي عن طريق جذب البالعات إلى المفصل وتعزيز تدرّك المطرق عبر تحفيز التعبير عن أنواع مختلفة من البروتياز. من المثير للدهشة أن بعض الدراسات قدمت أيضًا أدلة على فعالية المتمّمة في مفصل الداء التنكسي. وُجِدَ أنّ تثبيط تفعيل المتمّمة عن طريق حذف الجينات أو التعديل الدوائي يحمي الفئران من OA المحدث جراحياً [50].

يتساءل الباحثون عن الأسباب التي تجعل أنسجة المفصل تنتجُ عواملَ التهابية، وما هي أهم العوامل الالتهابية الدافعة لتخرّب أنسجة المفصل التي يمكن أن تكون أهدافاً للتدخل العلاجي.

هناك أدلةٌ متزايدةٌ على أنّ OA مترافقٌ بتفعيل استجابة مناعية فطرية والتي يمكن أن تبدأ بتخرّب الأنسجة [51]. تتشابه الوسائط الموجودة في مفصل OA مع تلك الموجودة في الجرح المزمن الذي لا يلتئم. لا يُظهِرُ الغضروف المفصلي استجابة إصلاح كافية، ربما لأنه غيرُ موعّىً، وبالتالي بمجرد حدوث تخرّبٍ كافٍ في المطرق، لا يمكن عكسه. يتم تحرير أجزاء من بروتينات المطرق عند تخرّبه، بما في ذلك فيبرونيكتين، فيبرومودولين، البروتيوغليكان، والكولاجين. تحفز هذه الشظايا المطرقية الاستجابة المناعية الفطرية وتعزز التلقيم الراجع الإيجابي لمسارات التدرّك [51].

3-3-3-الإنزيمات البروتينية (Proteases):

يتواسطُ تخرّب أنسجة المفصل في الداء التنكسي بمجموعةٍ متنوعةٍ من الإنزيمات البروتينية بما في ذلك العديد من حالّات البروتينات المعدنية المطرقية (MMPs)، إنزيمات بروتين السيستين بما في ذلك كاثيبسين K (cathepsin K) وحالّات بروتين السيرين [38]. يتركّز فهمنا للإنزيمات البروتينية المتورّطة في OA على تلك التي تتواسطُ في تدرّك بروتينات المطرق خارج الخلوي للغضاريف.

إنّ أغريكان (aggrecan) هو أكبر بروتيوغليكان والذي يوفر الكثير من مرونة الغضروف. يتدرّك أغريكان، بدءً من المراحل الأولى لـ OA, من قبل أفراد عائلة

(ADAMTS) a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs

والتي يشار إليها باسم حالّات الأغريكان (aggrecanases).

إنّ الكولاجين من النمط الثاني، هو الكولاجين الأكثر وفرةً في الغضروف، ومسؤولٌ عن قوّة شد الغضروف، يتدرّك بفعل حالّات الكولاجين (collagenases) والتي يُعتقّد بأنها – مثل حالّات الأغريكان (aggrecanases) هي حالّات البروتينات المعدنية المطرقية (MMPs) الرئيسية المسؤولة عن تدرّك الغضروف في الداء التنكسي [38]. بمجرد حدوث تدرّكٍ كبيرٍ في الكولاجين، فمن المعتقد بأن إصلاح المطرق المتخرّب غيرُ ممكنٍ ومن المحتمل حدوث ترقّي في فقد المطرق.

نظراً لأهمية حالّات الأغريكان (aggrecanases) وحالّات الكولاجين (collagenases) في الداء التنكسي، فقد كان تطوير مثبطات نوعية لهذه البروتياز موضع اهتمام لاستخدامها كعلاج محتمل لتعديل المرض [39]. إنّ مثبطات حالّات البروتينات المعدنية هي مثبطات داخلية موجودة في أنسجة المفصل والسائل الزليلي والتي قد تعمل كبديل لمثبطات الجزيئات الصغيرة الصنعية.

كاثيبسين K (cathepsin k) هو بروتيناز سيستين يتمُّ التعبير عنه من قبل ناقضات العظم والذي يمكنه أن يدرّك النمط الأول من الكولاجين في العظام، ولكنه قد تؤدي أيضاً إلى تدرّك النمط الثاني من الكولاجين في الغضروف.

4-التظاهر السريري:

تتمثّلُ الأعراض الرئيسية للداء التنكسي (OA) بالألم المفصلي، اليبوسة، وتحدّد حركة المفصل. تظهرُ الأعراض عادةً في مفصلٍ واحدٍ أو عدّة مفاصل لدى شخصٍ في منتصف العمر أو أكبر. تشملُ التظاهراتُ الأخرى العقابيل كضعف العضلات وخلل التوازن، والأمراض المرافقة مثل الألم العضلي الليفي.

4-1- الأعراض والعلامات:

يمكن ملاحظة الأعراض والعلامات التالية عند مرضى الداء التنكسي:

الألم: يسوءُ الألم في OA مع استخدام المفصل ويزول بالراحة. غالباً ما يكون الألم أكثر الأعراض شيوعاً ويترقّى بشكلٍ عامٍ عبر ثلاث مراحل [40] :

المرحلة 1: ألم حاد يمكن التنبؤ به يحدث عادة بسبب أذية ميكانيكية تحدُّ في النهاية من الأنشطة الكبيرة مع تأثيرٍ متواضعٍ نسبياً على الوظيفة.

المرحلة 2: يصبح الألم أكثر ثباتاً ويبدأ في التأثير على الأنشطة اليومية. قد تكونُ هناك نوبات غير متوقعة من اليبوسة.

المرحلة 3: ألمٌ دائمٌ تتخلّلهُ نوباتٌ من ألمٍ شديدٍ، منهكٍ، لا يمكن التنبؤ به والذي يؤدي إلى تحدّدٍ شديدٍ في الوظيفة.

ومع ذلك، لا يمرُّ جميع المرضى بمثل هذه المراحل المميزة، وقد يتم إيقاف ترقّي الألم في أيّة مرحلةٍ.

يزدادُ الألمُ سوءً بشكل عام في أواخر فترة الظهيرة وبداية المساء، ولكنه قد يزداد سوءً في الصباح بعد الاستيقاظ مباشرة. قد يكون هناك أيضاً ألم ليلي في الداء التنكسي الشديد والذي يمكن أن يمنع النوم أو يسبب الاستيقاظ. لدى بعض الأشخاص، يكون الألم حارقاً (اعتلال عصبي) منتشراً حول المفصل، ومترافقاً مع تنميل، تقترحُ هذه الصفاتُ أيضاً ألم عضلي ليفي مرافق. قد يترافق الداء التنكسي مع آفات الأنسجة الرخوة المؤلمة حول المفصل، خاصةً مع الداء التنكسي في مفصلٍ كبير. تسبّبُ آفات الأنسجة الرخوة حول المفصل ألماً موضعياً بعيداً عن خط المفصل، في حين يكون الألم المتعلّق بالداء التنكسي أكثر شيوعاً على خط المفصل، باستثناء المفاصل

القريبة مثل الورك أو الكتف التي قد يكون لها أقصى قدر من الألم بعيداً عن المفصل الأصلي.

المضض بالجس: يقترحُ مضضُ خط المفصل حدثيةً مرضيةً مفصليةً، بينما يقترحُ المضض البعيد عن خط المفصل إلى حدثيةٍ مرضيةٍ في الأنسجة الرخوة حول المفصل.

تحدّد الحركة: ينتجُ مجالُ الحركة المنخفض (المتساوي لكلٍّ من الحركة الفعّالة والمنفعلة) بشكلٍ أساسيٍّ عن المناقير العظمية (osteophytes) الهامشية وتسمّك المحفظة، ولكن قد يساهم أيضاً فرط تنسج الغشاء الزليلي والانصباب.

التورّم العظمي: يعكسُ التورّم العظمي إعادة نمذجة العظام والغضاريف على جانبي المفصل والمناقير العظمية الهامشية. قد يكون التورّم العظمي واضحاً في المفاصل الصغيرة (بين السلاميات، المشطي السلامي الأول) والمفاصل الكبيرة (الركبة).

تشوّه المفصل: التشوّه هو علامةٌ على التخرّب المفصلي المتقدم.

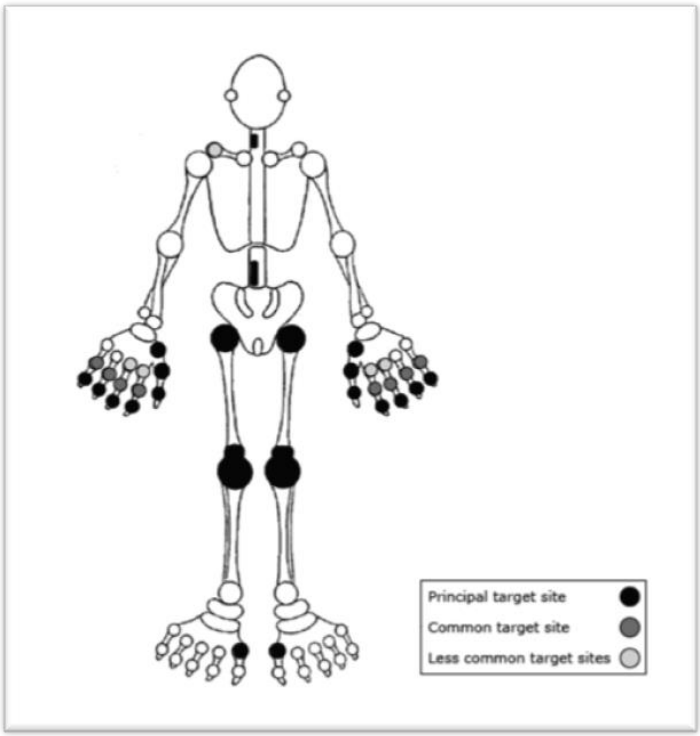
عدم الثبات: إن الشعور بتفسّح الطريق (giving way) أو الانثناء هو عرضٌ شائعٌ في الداء التنكسي في الركبة. في بعض الأحيان قد يتعثر الناس ويسقطون، ولكن عادة ما يكون ذلك شعوراً بالخوف وقلة الثقة لحمل الوزن بدلاً من "تفسح الطريق". إنها في الغالب علامةٌ على ضعف العضلات سوء تموضع الرضفة اللاحق (مع خلع جزئي وحشي للرضفة) ولكنها قد تترافق أيضاً مع عدم ثبات حقيقي في المفصل. يتم الإبلاغ عن أعراض مماثلة بشكل متكرر من قبل مرضى الداء التنكسي في قاعدة الإبهام.

4-2- توزّع الإصابة المفصلية:

ترتبطُ العديدُ من المظاهر السريرية المميّزة للداء التنكسي بإصابة مفاصل معينة. يمكن تصنيف الداء التنكسي إلى أشكالٍ موضّعةٍ أو معمّمةٍ من المرض.

الداء التنكسي أحادي المفصل أو متعدّد المفاصل: يميلُ OA لإصابة الركبتين، الوركين، المفاصل بين السلامية، المفاصل الرسغية السنعية الأولى، المفاصل المشطية السلامية الأولى، والمفاصل الناتئية للعمود الفقري الرقبي السفلي والقطني السفلي (الشكل 2) [52] .

يؤثر OA بشكلٍ أقلّ شيوعاً على المرفق، المعصم، الكتف (أي المفصل الحقاني العضدي)، والكاحل. عندما يتأثر المرفق والكتف (خاصة المفصل الأخرمي الترقوي) والمفاصل السنعية السلامية، يجب الاشتباه في المهن التي تنطوي على الإفراط في استخدام الأطراف العلوية. تشبه الأعراض في هذه المفاصل أعراض OA في المفاصل الأخرى. ومع ذلك، فإن إصابة المفصل غالبًا ما تكون أحادية الجانب.



الشكل (2): المفاصل الهدفية العرضية في الداء التنكسي

-**الداء التنكّسي المعمّم:** يشيرُ OA المعمّم إلى مجموعةٍ فرعيةٍ من الداء التنكسي متعدد المفاصل تتضمّن عادةً المفاصل بين السلاميات البعيدة، قواعد الإبهام (المفاصل الرسغية السنعية الأولى)، المفاصل المشطية السلامية الأولى، المفاصل الناتئية للعمود الفقري الرقبي السفلي والقطني السفلي، الركبتين، والوركين [53].

يتميّزُ بالتراكم البطيء لإصابة عدّة مفاصل على مدى عدة سنوات. تبدأ الأعراض عادةً في اليدين في منتصف العمر، وثم تؤثر على الركبتين والمفاصل الأخرى خلال العقود القليلة التالية. إنّ العلامة السريرية لـ OA المعمّم هي وجود عدة عقد هيبردين (Heberden's)، وهي تورّمات صلبة خلفية وحشية للمفاصل بين السلاميات البعيدة. غالبًا ما تترافق عقد هيبردين بتورمات خلفية وحشية أقلّ وضوحاً للمفاصل بين السلاميات الدانية يشار إليها باسم عقد بوشار (Bouchard's). قد يحدث OA المعمم في غياب العقد، والذي يسمّى الداء التنكسي المعمّم غير العقدي، وهو أكثر شيوعاً عند الرجال (مقارنةً الداء التنكسي المعمّم العقدي الأكثر شيوعاً عند النساء). لا يوجد تعريف عالمي لعدد المفاصل المصابة قبل أن يتم تصنيف شخص ما على أنه مصاب بـ OA معمّم، ولكن تقترحُ إرشادات الكلية الأمريكية للأمراض الروماتيزمية (ACR) والرابطة الأوروبية للأمراض الروماتيزمية (EULAR) وجود OA معمّم إذا كان هناك داء تنكسي في مفاصل العمود الفقري أو مفاصل اليد، على التوالي، وفي منطقتين مفصليتين أخرتين على الأقل [54/53] .

4-3- الداء التنكسي في الركبة:

تعتبرُ الركبةُ موقعاً مهمّاً مستهدفاً للداء التنكسي في جميع أنحاء العالم وهي أشيعُ سببٍ مفردٍ لإعاقة الطرف السفلي لدى البالغين فوق سن الخمسين. عادةً ما يكون الداء التنكسي في الركبة ثنائي الجانب، على الرغم من أنّ إصابة أحد الجانبين قد تكون أكثرَ شدّةً. إنّ المفصل الفخذي الرضفي و/أو المفصل الظنبوبي الفخذي الأنسي هما الأكثر تضرراً، تعتبر إصابة المفصل الظنبوبي الفخذي الوحشي المعزول نادرةً نسبياً.

قد يشيرُ موقعُ الألم إلى مُكوّن الركبة المصاب، فقد يكون الألم أمامياً أنسياً أو أكثر تعميماً على الجانب الأنسي في الداء التنكسي للمفصل الظنبوبي الفخذي الأنسي أو على الجانب الأمامي في الداء التنكسي للمفصل الفخذي الرضفي [45].

يتفاقم الألم الناتج عن الداء التنكسي للمفصل الفخذي الرضفي بالجلوس لفتراتٍ طويلةٍ، الوقوف من كرسي منخفض، وصعود السلالم أو المنحدرات (غالباً ما يكون النزول أكثر إيلاماً من الصعود).

يشيرُ ألم الركبة الأمامي الأكثر انتشاراً مع تشعّعٍ بعيدٍ إلى داء تنكسي متوسّط إلى شديد في الركبة [46]، ويحدث الألم المستمر في الليل الذي يقطع النوم أو الراحة في الداء التنكسي المتقدم [47]. عادةً لا يسبب الداء التنكسي في الركبة ألماً خلفياً إلا إذا اختلطَ بكيسةٍ مأبضية (كيسة بيكر).

يبلغ المرضى أيضاً عن شعورهم "بإفساح الطريق" (خاصة مع OA في المفصل الفخذي الرضفي و/أو ضعف العضلة رباعية الرؤوس الفخذية) وعدم الثبات، ويمكن أن يترافق كلاهما مع السقوط [47].

يكشفُ الفحص السريري عن الموجودات النموذجية، وربما التشوهات، على سبيل المثال، الانثناء الثابت و/أو التقوس (varus)، وبشكلٍ أقلّ شيوعاً المفصل الأروح (valgus)، ضعف عضلات الفخذ وهزالها، ومبعّد الورك. وقد يكون ضعف عضلاتٍ أخرى موجوداً [47].

انصباب الركبة شائع، عادة ما يكون خفيفاً أو متوسطاً، ويزداد انتشاره مع ازدياد شدة التنكس في الركبة [48].

5- التشخيص:

5-1- المقاربة التشخيصية:

عادةً ما يتم تشخيص الداء التنكسي على أساس الأدلّة السريرية والشعاعية. لا توجد شذوذاتٌ مخبريةٌ نوعيةٌ مترافقةٌ مع الداء التنكسي [58].

قام الباحثون بدراسة استخدام الأضداد وحيدة النسيلة، واسمات السائل الزليلي، والآصرة المتصالبة للبيريدينيوم البولي (أي منتجات تدرّك الغضروف) كمؤشراتٍ للداء التنكسي. لم يُثبَت وجود واسمٍ حيويٍّ واحدٍ موثوقٍ من أجل التشخيص والمراقبة، ولكن تمّ استخدام مشاركاتٍ من الواسمات الحيوية المشتقة من الغضروف والمشتقة من العظام لتحديد الأنواع الفرعية للداء التنكسي، مع تأثير محتمل على العلاج.

عادة ما تكون مستويات بروتينات الطور الحاد ضمن المجال المرجعي في المرضى الذين يعانون من داء تنكسي. لا يكون معدّل تثفّل كريات الدم الحمراء (ESR) مرتفعاً عادةً، على الرغم من أنه قد يكون مرتفعاً بشكل طفيف في حالات التهاب المفصل الالتهابي التآكلي. يُظهر تحليل السائل الزليلي عادةً أن عدد كريات الدم البيضاء (WBC) أقل من 2000/ميكرولتر، مع غلبةٍ لوحيدات النواة.

5-2- التصوير الشعاعي البسيط:

إنّ التصوير الشعاعي البسيط هو طريقة التصوير المفضّلة لأنها أقلّ كلفةً من الطرائق الأخرى ولأنه يمكن الحصول على الصور الشعاعية بسهولةٍ وسرعةٍ أكبر [59]. من الخصائص المهمّة للداء التنكسي الأولي أن التشوهات الموجودة في المناطق الحاملة (أي شديدة الإجهاد) من المفصل المصاب تختلفُ عن تلك الموجودة في المناطق غير الحاملة. في المناطق الحاملة للوزن، يمكن أن تبدي الصور الشعاعية فقدان المسافة المفصلية، وكذلك التصلب العظمي تحت الغضروفي وتشكّل الكيسات (الشكل 3).

تنكسي لمفصل الركبة خلال المرحلة المبكرة من المرض، وتشمل موجودات الأشعة السينية الرئيسية (الشكل 3):

- تضيّق المسافة المفصلية.
- تصلب العظم تحت الغضروف.
- النابتات العظمية (تملكُ أعلى نوعية للداء التنكسي) [60]
- كيسة عظمية تحت الغضروف.

الشكل (3): صورة بالأشعة السينية للركبة اليسرى تبدي داء تنكسي شديد مع تضيق واضح في المسافة المفصلية الوحشية، تصلب العظم، مناقير عظمية، وتكلس الغضروف الهلالي. (A) صورة أمامية خلفية، (B) صورة جانبية.

5-3- طرق التصوير الأخرى:

يمكن أن يُظهِر التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) العديد من نفس خصائص الداء التنكسي التي يُظهرها التصوير الشعاعي البسيط، ولكنه ليس ضرورياً في معظم مرضى الداء التنكسي، ما لم يكن هناك شكٌّ بوجود أمراضٍ إضافيةٍ قابلةٍ للإصلاح الجراحي. تشمل الحدثيات المرضية التي يمكن رؤيتها في التصوير بالرنين المغناطيسي تضيّق المفصل، التغيرات العظمية تحت الغضروف، والنابتات العظمية. على عكس التصوير الشعاعي، يمكن للتصوير بالرنين المغناطيسي أن يُصوّر بشكلٍ مباشرٍ الغضروف المفصلي وأنسجة المفصل الأخرى كالغضروف الهلالي، الأوتار، العضلات، أو الانصباب.

نادراً ما يُستخدَم التصوير المقطعي المحوسب (CT) في تشخيص الداء التنكسي الأولي. ومع ذلك، يمكن استخدامه في تشخيص سوء تموضع المفصل الرضفي الفخذي، أو مفاصل القدم والكاحل.

في الوقت الحالي، لا يلعب التصوير بالأمواج فوق الصوتية دوراً في التقييم السريري الروتيني للمريض المصاب بالداء التنكسي. ومع ذلك، يتمُّ التحقيق فيه كأداةٍ لمراقبة تنكّس الغضروف، ويمكن استخدامه للحقن الموجَّه للمفصل الذي لا يمكن الوصول إليه بسهولة دون التصوير.

قد يكون المسح العظمي مفيداً في التشخيص المبكر للداء التنكسي في اليد.

عادةً ما يبدي ومضان العظام في الداء التنكسي قبطاً متناسقاً ومتزايداً بدرجةٍ طفيفةٍ. في المقابل، غالباً ما تكون نتائج ومضان العظام سلبيةً في المراحل المبكّرة من الورم النقوي العديد، والذي يعدُّ سبباً للألم العظمي لدى كبار السن والذي يمكن الخلط بينه وبين الداء التنكسي. يمكن أن يساعد ومضان العظام أيضاً في تمييز الداء التنكسي عن ذات العظم والنقي والنقائل العظمية.

5-4- بزل المفصل:

يمكن أن يساعد بزل المفصل التشخيصي لتحليل السائل الزليلي في استبعاد التهاب المفاصل الالتهابي، الخمج، أو اعتلال المفصل البلوري. يساعد وجود سائل مفصلي غير التهابي على التمييز بين الداء التنكسي والأسباب الأخرى لألم المفاصل.

من الموجودات الأخرى للسائل الزليلي التي تساعد في التمييز بين الداء التنكسي والحالات الأخرى هو تلوين غرام السلبي والزرع الجرثومي السلبي، بالإضافة إلى عدم وجود بلورات عند فحص السائل تحت المجهر المستقطب.

5-5- توصيات ACR لتشخيص الداء التنكسي في الركبة:

هنالك ثلاثة معايير تصنيفية للكلية الأمريكية للأمراض الروماتيزمية (ACR) للداء التنكسي في الركبة، والتي تعتبر مفيدة للأغراض البحثية ولكنها ليست ذات قيمة للتشخيص المبكر لالتهاب الركبة [65]. وتشمل:

- معايير ACR للتصنيف السريري للداء التنكسي في الركبة.
- معايير ACR للتصنيف السريري/الشعاعي للداء التنكسي في الركبة.
- معايير ACR للتصنيف السريري/ المخبري للداء التنكسي في الركبة.

معايير ACR للتصنيف السريري للداء التنكسي في الركبة:

هي طريقةٌ شائعةٌ لتصنيف الداء التنكسي في الركبة. في هذه المعايير، يمكن لوجود ألمٍ في الركبة إلى جانب ثلاثةٍ على الأقل من العناصر الستة التالية أن يشخّص داء تنكسي في الركبة:

- العمر < 50 سنة.
- يبوسة صباحية > 30 دقيقة.
- فرقعة في حركة الركبة.
- إيلام عظمي.
- ضخامة عظمية.
- عدم وجود حرارة موضعية.

معايير ACR للتصنيف السريري/ الشعاعي للداء التنكسي في الركبة:

في هذه المعايير، يمكن لوجود ألمٍ في الركبة مع واحدٍ على الأقل من العناصر الثلاثة التالية جنباً إلى جنب مع النابتات العظمية في الأشعة السينية للركبة أن يشخّص داء تنكسي في الركبة:

- العمر < 50 سنة.
- يبوسة صباحية > 30 دقيقة.
- فرقعة في حركة الركبة.

معايير ACR للتصنيف السريري/ المخبري للداء التنكسي في الركبة:

في هذه المعايير، يمكن لوجود ألمٍ في الركبة مع ما لا يقل عن 5 من العناصر التسعة التالية أن يشخّص داء تنكسي في الركبة:

- العمر < 50 سنة.
- يبوسة صباحية > 30 دقيقة.
- فرقعة في حركة الركبة.
- إيلام عظمي.
- ضخامة عظمية.
- عدم وجود حرارة موضعية.
- سرعة التثفل > 40 مم/ساعة.
- العامل الرثياني > 40/1.
- السائل الزليلي متوافق مع الداء التنكسي.

وفقًا لمعايير ACR للتصنيف السريري ومعايير ACR للتصنيف السريري/ المخبري للداء التنكسي في الركبة، يمكن تصنيف العديد من حالات تلين غضروف الرضفة على أنّها داء تنكسي في الركبة. إنّ الحالة الكلاسيكية لتليّن غضروف الرضفة هي حالة امرأةٍ (أو ربما تكون رجلاً) تبلغ من العمر أقل من 40 سنة، مع ألم ركبة ميكانيكي أمامي، بدون يبوسة صباحية أو مع يبوسة صباحية لمدة تقل عن 30 دقيقة، فرقعة بجسّ الرضفة، عدم وجود حرارة موضعية على الركبة، وسرعة تثفل الكريات الحمراء طبيعية مع عامل رثياني سلبي.[68]

وفقًا لمعايير ACR للتصنيف السريري/ الشعاعي للداء التنكسي في الركبة، يمكن تقويت نسبة كبيرة من حالات الداء التنكسي في الركبة. في الوقت الحاضر، تُشاهَد العديد من حالات OA لمفصل الركبة مع عمر أقل من 50 سنة وقصة يبوسة صباحية لفترات طويلة مع فحص ركبة طبيعي والتي تُظهِر فيها الأشعة السينية مناقير عظمية. [69]

نظام Kallgren:

يعد نظام **Kallgren** و**Lawrence** أحد الأساليب الشائعة لتصنيف شدة مرض الداء التنكسي (**OA**) باستخدام خمس درجات. يتم تصنيف **OA** في الأيدي والعمود الفقري والوركين والركبتين والأقدام باستخدام هذا التصنيف. تم اقتراح هذا التصنيف في عام 1957 من قبل **Kallgren** و **Lawrence** وتم قبوله لاحقًا من قبل منظمة الصحة العالمية (**WHO**) في عام 1961 كتعريف شعاعي لـ **OA** لأغراض الدراسات الوبائية. يشمل هذا التصنيف خمس درجات تصنيفية، حيث يتم تشخيص مرض الداء التنكسي عند الدرجة 2 على الرغم من أنها ذات حدة بسيطة. يتضمن هذا التصنيف خمس درجات تصنيفية:

الدرجة 0 (لا شيء): عدم وجود تغيرات شعاعية في مفصل العظام.

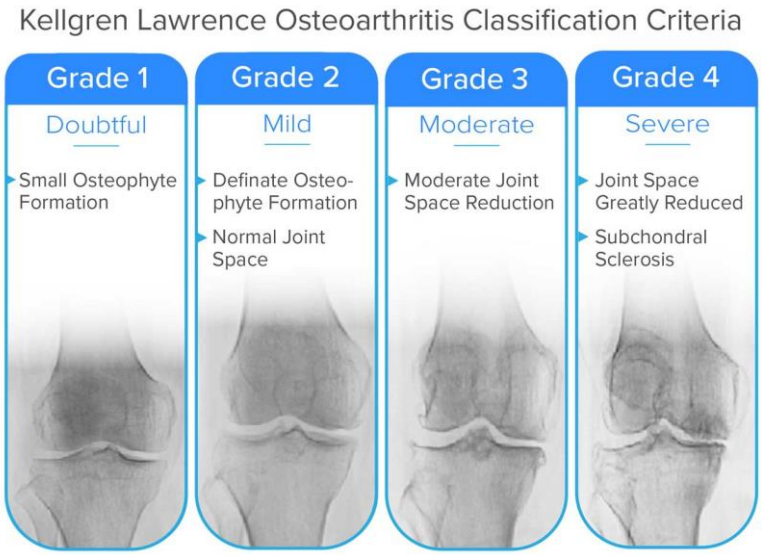
الدرجة 1 (مشكوك فيه): تضيق مشكوك فيه لمسافة المفصل وظهور عظمة محتملة.

الدرجة 2 (طفيف): وجود عظام محددة وتضيق محتمل لمسافة المفصل.

الدرجة 3 (معتدل): وجود عظام متعددة بشكل معتدل، وتضيق محدد لمسافة المفصل وبعض الصلابة والتشوه المحتمل لأطراف العظام.

الدرجة 4 (شديد): وجود عظام كبيرة، وتضيق واضح لمسافة المفصل وصلابة شديدة وتشوه محدد لأطراف العظام.

يتم تشخيص مرض الداء التنكسي عند الدرجة 2 على الرغم من أنها ذات حدة بسيطة.



الشكل (4) : تصنيف Kallegre–lawrence

مشعر WOMAC:

يُستخدم مؤشر ويسترن أونتاريو وجامعة ماكماستر لآلام المفاصل (WOMAC) على نطاق واسع في تقييم مرض الداء التنكسي في الورك والركبة. يتكون هذا المؤشر من استبيان يقوم المريض بتعبئته بنفسه يتألف من 24 عنصر مقسمة إلى 3 مقاييس فرعية:

– الم الألم (5 عناصر): أثناء المشي، استخدام الدرج، في السرير، جالسًا أو مستلقيًا، والوقوف.

– الصلابة (2 عناصر): بعد الاستيقاظ الأول وفي وقت لاحق من اليوم.

– الوظيفة الجسدية (17 عنصرًا): استخدام الدرج، النهوض من الجلوس، الوقوف، الانحناء، المشي، الصعود / النزول من السيارة، التسوق، ارتداء / خلع الجوارب، النهوض من السرير، الاستلقاء في السرير، دخول / خروج من الحمام، الجلوس، دخول / خروج من المرحاض، المهام المنزلية الثقيلة، والمهام المنزلية الخفيفة.

تم تطوير مؤشر WOMAC في عام 1982 في جامعتي ويسترن أونتاريو وماكماستر. يتوفر WOMAC بأكثر من 65 لغة وتم التحقق من صحة تداوله لغويًا.[70]

مجال التقييم:

الأنشطة اليومية، والحركية الوظيفية، والمشي، والصحة العامة، وجودة الحياة.

الفئة المستهدفة:

تم تطوير مؤشر WOMAC لمرض العظمية العظمية في الورك والركبة، ولكن تم استخدامه مع حالات رثوية أخرى مثل: التهاب المفاصل الروماتويدي، والتهاب المفاصل الروماتويدي الشبابي، والتهاب العضلات الليفية، وذات الذئبة الحمامية النظامية، وآلام أسفل الظهر.

طريقة الاستخدام:

يستغرق استكمال WOMAC حوالي 12 دقيقة، ويمكن إجراؤه على ورق أو عبر الهاتف أو الكمبيوتر. تم العثور على أن كلاً من الإصدار المحوسب والإصدار المحمول للفحص متوافق مع النسخة الورقية دون وجود فرق يذكر. تتم درجة أسئلة الاختبار على مقياس من 0–4، يتوافق مع: لا شيء (0)، طفيف (1)، معتدل (2)، شديد (3)، وشديد جدًا (4).

يتم جمع درجات كل مقياس فرعي، مع نطاق درجات محتمل يتراوح من 0–20 للألم، 0–8 للصلابة، و0–68 للوظيفة الجسدية. عادةً ما يتم إجمال درجات جميع المقاييس الفرعية للحصول على درجة WOMAC الإجمالية، ولكن هناك طرق أخرى تم استخدامها لدمج الدرجات.

تشير درجات WOMAC الأعلى إلى زيادة في الألم والصلابة والقيود الوظيفية.

حمض البول:

مقدمة:

يُعدّ حمض البول الناتج النهائي لاستقلاب مركبات البيورين لدى الإنسان.

هو مركبٌ عضويٌ صيغته الجزيئية (3trioxypurine – C5H4N4O 2,6,8)، وهو الناتج النهائي قليل الانحلال لاستقلاب البورينات عند الإنسان، ويجول في البلازما على شكل يورات (Urate)، ويطرح معظمه عن طريق الكلية (65– 75%)، والباقي عن طريق البراز (15 –35%) [78].

حمض البول <–> يوريات + شوارد الهيدرجين

تنحرف المعادلة لليسار عند **PH** الدم الشرياني الطبيعي (7,40)، وكنتيجة لذلك معظم حمض البول الجوال في الدم يكون على شكل شوارد يوريات.

يكون مستوى حمض البول لدى معظم أنواع الثديات الأخرى منخفضاً بشكل كبير(حوالي 1ملغ /دل) , وذلك بسبب تحول حمض البول عندهم لـ **allantoin**, وهو منتج منحل بشدة , بينما يشكل حمض البول المنتج النهائي لاستقلاب البورين لدى البشر ,وبسبب تعديل مورثة أوكسيداز اليوريات في الجسم البشري إلى مورثة غير فعالة فإن تركيز حمض البول في المصل لدى الجسم البشري الطبيعي سيرتفع [79]

يملك الذكر الطبيعي البالغ حوالي 1200 ملغ من حمض البول, تقريباً ضعف الكمية التي تملكها الأنثى الطبيعية البالغة ,ويفسر هذا الاختلاف الجنسي بتعزيز إطراح حمض البول عن طريق الكلية لدى الإناث بسبب هرمون الأستروجين [81], والذي ينقص عدد نواقل اليوريات الفعالة في الأنابيب الكلوية , والتي تقوم بإعادة امتصاصها مما يؤدي إلى زيادة إطراحها [82].

يعتقد بأن معظم اليوريات المقاسة في الجسم منحلة , وعندما يحدث ترسب لبلورات حمض البول غير المنحلة (كما يحدث في النقرس) فإن معايرة حمض البول لا تعكس الحالة الحقيقية لمحتوى الجسم منه .

اصطناع حمض البول:

لا يتناول حمض البول بشكل طبيعي , بل ينتج القسم الأعظم منه في الكبد , من تدرك مركبات البورين داخلية المنشأ ومن الأغذية المتناولة ,فالوارد الغذائي يشكل مصدراً هاماً لركائز حمض البول , وأيضاً فالحمية الخالية من البيورين تنقص الإطراح الكلوي لحمض البول بنسبة 40% تقريباً [83].

يتضمن تشكيل البولات تدرك البورين أحادي النكليوتيد، حمض الغوانيل، حمض اينوزين، وحمض الأدينيل، إلى البيورين الأساسية وهي الغوانين والهايبوكزانتين , التي تستقلب بدورها إلى الكزانتين، ثم تتأكسد بواسطة أنزيم الكزانتين أكسيداز لإنتاج حمض البول .

إطراح حمض البول:

تملك الأنسجة البشرية قدرة محدودة جداً لاستقلاب حمض البول عن طريق الأكسدة غير النوعية بوساطة أنزيمات بيروكسيداز والكاتالاز، ولذلك يجب أن تطرح بشكل سليم عن طريق الكلية والأمعاء للمحافظة على توازن الاستقلاب الأساسي .

السبيل المعدي المعوي :

كان يعتقد قديماً بأن دخول اليوريات إلى السبيل الهضمي يتم عن طريق الانتقال المنفعل الذي يتبدل حسب تركيز اليوريات في المصل , لكن أثبتت الدراسات المجراة على نواقل اليوريات بأن تدفق اليوريات إلى لمعة الأمعاء يتم كعملية فاعلة تتواسطها نواقل اليوريات، وأهم هذه النواقل هو 2ABCG(والذي يدعى أيضاً البروتين المقاوم لسرطان الثدي أو BCRP) [84]

وإن هذا الناقل 2ABCG موجود في الظهارة المعوية، وينتج عن المورثة 2ABGC(موجودة على الصبغي الرابع) والتي يعبر عنها أيضاً في ظهارة الأنبوب الكلوي القريب [85]، ويتم تقويض حمض البول عن طريق فلورا السبيل الهضمي , وتكون هذه الآلية مسؤولة عن ثلث عملية إطراح حمض البول ,وهو تقريباً كامل الجزء المطروح من حمض البول خارج كلوياً , ولذلك لا يوجد إلا جزء بسيط منه بالبراز[86].

إن الكلية تطرح الثلثين المتبقيين من حمض البول , ولقد تم تحديد الآلية الدقيقة لإطراح حمض البول كلوياً عن طريق دراسات فيزيولوجية ودوائية أجريت على الحيوان والإنسان , فسرت هذه الدراسات إطراح حمض البول كلوياً بأربع مراحل تتضمن : الرشاحة الكبية , إعادة الامتصاص ما قبل الإفراز، الإفراز، إعادة الامتصاص مابعد الإفراز[58]، وإن آخر ثلاث خطوات تحدث في الأنبوب الكلوي القريب.

أثبتت بعض الدراسات بأن نسبة قليلة جداً (أقل من 5%) من اليوريات الجوالة في الدم ترتبط ببروتينات المصل. ولذلك فإن كل اليوريات الجوالة في الدم تقريباً قابلة للرشح الكبي، إلا أن التصفية الكلوية لحمض البول لدى البالغين الطبيعيين تبلغ 7–12 % فقط من الرشاحة الكبية كاملةً ، فحوالي 90 % من حمض البول يعاد امتصاصه.

تنظيم مستويات اليوريات في المصل:

من المهم معرفة عمل نواقل اليوريات سواء على صعيد إعادة الامتصاص عن طريق 1URAT و9GLUT (نواقل إعادة الامتصاص) ,أو على صعيد الإفراز وهي 2ABCG]59[(نواقل إفرازية) , لأنها تؤثر على مستويات اليوريات في المصل [87/86]

إن أول ناقل لليوريات تم معرفته هو 1URAT، وهو نوعي جداً لليوريات ومبادل شاردي عضوي مميز لها ,وإن المورثة المسؤول' عنه هي 12SLC22A موجودة على الصبغي 11.

إن بروتين 1URAT يتواجد في الخلايا الظهارية للأنبوب الكلوي القريب، لكنه لا يتواجد في الأنبوب الكلوي البعيد، أو في أي مكان آخر من الجسم البشري.

إن النقل المتواسط ب1URAT يتثبط بشكل انتقائي عن طريق عدد من المواد منها : اللاكتات، أسيتو أسيتات، نيكوتينات، هيدروكسي بوتيرات، والسوكسينات.

إن تراكم هذه المواد داخل الخلايا , يؤدي إلى مبادلتها مع اليوريات وخروجها إلى لمعة الأنبوب الكلوي عبر المدروج الكيميائي الكهربائي , وهذا ما يفسر ارتفاع يوريات المصل المرتبط بازدياد مستويات هذه المواد .

وتؤثر بعض الأدوية على نقل اليوريات ومنها، بروبينسيد، فينيل بوتازون، سولفين بيرازون، لوزارتان، والمدرات.

تعريف ارتفاع حمض البول في المصل:

القيم السوية لحمض البول في البلازما: [88]

3–7 مغ/ دل للرجال .

2–6 مغ/دل للنساء قبل سن الضهي .

قبل سن الضهي يلعب الاستروجين دوراً في تعزيز الإطراح الكلوي لحمض البول وتتساوى القيم السوية لحمض البول عند النساء بعد سن الضهي مع الرجال.

تم تقسيم المرضى الى مجموعتين وفقا لنقطة الذوبانية ل sUA عند درجة حرارة الجسم (=6.8ملغ\دل) الى مجموعتين , مجموعة ذوي مستوى منخفض لحمض البول أقل من 6.8 ملغ\دل والمجموعة الثانية ذوي المستوى العالي من حمض البول أكثر أو يساوي 6.8 ملغ\دل . [98]

التصنيف:

إن ارتفاع حمض البول المستمر في المصل اضطراب كيميائي حيوي شائع ينتج عن زيادة انتاجه [90] أو اضطراب نسبي أو كامل في تصفيته الكلوية [90] أو تشارك هاتين الآليتين معاً.

ويصنّف ارتفاع حمض البول إلى صنفين:

– **بدئي:** حيث يرتفع تركيز حمض البول دون وجود أمراضٍ أو أدويةٍ تبدّل من انتاج حمض البول أو اطراحه الكلوي.

– **ثانوي:** يشير إلى فرط انتاج اليورات أو نقص اطراحها الكلويّ كنتيجةٍ لأمراضٍ أخرى أو أدويةٍ أو زيادة الوارد الغذائي أو الانسمام.

ولقد تمت معرفة قائمة من العوامل المسببة لارتفاع حمض البول في المصل، سواء أكانت عيوب وراثية، أو أمراض استقلابية، أو عوامل بيئية (أدوية – حمية – تسممات بمواد معينة).

وإن استمرار ارتفاع مستوى حمض البول في المصل سيشكل عامل خطر لتطوير أمراض إما تتعلق بتشكل بلورات حمض البول وترسبها (النقرس، وبشكل أقل الأمراض الكلوية المتعلقة ببلورات حمض البول)، وأمراض أخرى لا تتعلق ببلورات حمض البول.

وبائيات:

إن ارتفاع حمض البول في المصل اضطراب كيمائي حيوي شائع جداً , يبلغ معدل انتشاره حوالي 20–25% من الرجال البالغين وبنسبة أقل عند النساء [91], يحدث ارتفاع حمض البول بالمصل عند الذكور عادةً عند فترة البلوغ , حيث ترتفع المستويات المنخفضة منه والموجودة في فترة الطفولة , إلى المستويات الأعلى لدى الذكور البالغين .

إن القيم الطبيعية لحمض البول في المصل لدى الذكور أعلى منه لدى الإناث في سن النشاط الجنسي ,وذلك بسبب تعزيز إطراحه الكلوي عن طريق الأستروجين[92]، ولذلك فإن ارتفاع حمض البول لدى النساء يتأخر حتى سن اليأس ,باستثناء النساء المتلقيات للمعالجة المعيضة بالهرمونات، وعندها تتساوى نسبة انتشاره ما بين الذكور والإناث.

أسباب ارتفاع حمض البول في المصل:[93]

بسبب نقص الإطراح:

اضطرابات سريرية:

1. قصور كلوي مزمن لأي سبب من أسباب الاعتلال الكلوي.
2. الاعتلال الكلوي بالرصاص.
3. نقص الحجم داخل الوعائي (نزف – اسهالات – قصور القلب).
4. حماض خلوني سكري أو المجاعات.
5. حماض كيتوني.
6. البدانة.
7. ما قبل الإرجاج.
8. قصور الدرق.
9. فرط نشاط جارات الدرق.
10. الساركوئيد.
11. مرض البريليوم المزمن.

اضطرابات وراثية وحيدة نادرة تؤدي إلى نقص تصفية حمض البول:

1. داء الكلية الأنبوبي الخلالي الجسمي السائد بسبب الاضراب الجيني. UMOD
2. الداء الكلوي الكيسي.

اضطرابات وراثية في المورثات التي ترمز لنواقل حمض البول في الكلية والأمعاء:

1- SLC2A9.

2- ABCG2.

3- SLC17A1.

4- SLC22A11.

5- PDZK1.

6- SLC16A9 .

7- SLC22A12.

محدثة بالأدوية أو الحمية:

1. مدرات (مدرات العروة – مدرات تيازيدية).
2. سيكلوسبورين وتاكروليموس.
3. جرعة منخفضة من الساليسيلات.
4. ايتامبيتول.
5. بيرازيناميد.
6. ايتانول.
7. ليفودوبا.
8. ميتوكسي فلوران.
9. سوء استخدام الملينات.
10. تحديد الوارد الملحي.

بسبب زيادة الإنتاج:

عيوب وراثة أنزيمية تؤدي لزيادة الانتاج من مركبات البيورين:

1. عوز Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransfrase.

2. فرط نشاط Phosphoribosyl pyrophosphate synthetase.

3. عوز Glucose-6-phosphatase.

اضطرابات سريرية تؤدي لزيادة إنتاج البيورين وحمض البول:

1. اضطرابات النقي التكاثرية.

2. اضطرابات التكاثر اللمفية.

3. الخباثات.

4. الانحلالات الدموية.

5. الصداف.

6. البدانة.

7. نقص الأكسجة النسيجية.

8. متلازمة داون.

9. أمراض خزن الغليكوجين.

أدوية وحمية وتسممات تحدث فرط إنتاج البيورين أو حمض البول:

1. الايتانول.

2.تناول الأغذية الغنية بالبيورين.

3. فركتوز.

4. عوز فيتامين ب 12.

5. حمض النيكوتين والادوية السامة للخلايا.

النتائج السريرية لارتفاع حمض البول في المصل:

هناك عدة اضطرابات سريرية تتعلق بترسب بلورات حمض البول: النقرس، اعتلال الكلية بحمض البول، والحصيات الكلوية.

ولقد أكدت بعض الدراسات بأن استمرار ارتفاع حمض البول في المصل اللاعرضي يشكل عامل خطورة لتطوير أمراض تتعلق ببلورات حمض البول وذلك حسب شدة ارتفاعه.

ولا تكون المظاهر السريرية البدئية لترسب بلورات حمض البول مهددة للحياة وقابلة للعلاج بشكل جيد، باستثناء اعتلال الكلية الحاد بحمض البول [70].

بالإضافة إلى ذلك، فإن ارتفاع حمض البول في المصل يؤدي لمظاهر سريرية أخرى لا تتعلق بترسب البلورات ومن المعروف جيداً بأن الالتهاب يؤدي إلى تخريب البطانة، وإنتاج العامل النسيجي من الوحيدات، وتفعيل الصفيحات مما يؤدي لزيادة اصطناع الفيبرينوجين [70]

دور حمض البول المضاد للأكسدة:

يتشكل بثلاث طرق هي: [75]

- تقويض الحموض النووية الغذائية ضمن الكبد.
- عود الاصطناع.
- استقلاب الحموض النووية الريبية ثنائية الطاق والحموض النووية الريبية منقوصة الأكسجين داخلية المنشأ والجزيئات الأخرى المحتوية على البورين مثل الأدينوزين ثلاثي الفوسفات.

تتكون النوكليوتيدات وهي حجر الأساس لاصطناع الحموض النووية من:

نوعين من الأسس هما البورينات والبريميدينات، بالإضافة لجزيء سكري هو البنتوز (ريبوز أو ديسوكسي ريبوز)، وثلاثة جزيئات فوسفات.

يتم نزع الأمين من الأساسين (الهايبوكزانثين والغوانين) فينتج الكزانتين، ثم تجري أكسدته بواسطة أنزيم الكزانتين أكسيداز فينتج حمض البول عبر تفاعل غير عكوس.

– يعتبر الإجهاد التأكسدي سببا" هاما" للضرر الخلوي الوظيفي، وهو حالة من زيادة إنتاج الجذور الحرة وأنواع الأكسجين التفاعلية بالإضافة لنقص فعالية النظام المضادة للأكسدة بسبب نقص الوارد من المواد المضادة للأكسدة أو الاستهلاك المفرط لها [45].

– استخدم حمض البول لسنوات عديدة في الممارسة السريرية كمؤشر للعديد من الاضطرابات الاستقلابية ولم يتم النظر إلا مؤخرا" في خصائصه المضادة للأكسدة على الرغم من أن تركيزه في البلازما هو أعلى بـ 10 أضعاف من تراكيز مضادات الأكسدة الأخرى مثل الفيتامين ج والفيتامين هـ [46]، وهو يشكل أكثر من نصف المواد المضادة للأكسدة في البلازما.

– يمتلك حمض البول خصائص مضادة للأكسدة أكثر فعالية من غيره حيث يزيل حوالي ثلثي الجذور الحرة تقريبا"، ويمنع جذور الهيدروكسيل وفوق أكسيد النتريت من تشكيل البيروكسيد الدهني [48].

– لقد أثبت حمض البول سواء في التجارب المخبرية، أوفي الدراسات المجراة أنه منظف قوي للجذور الحرة في البشر [49]، وبالرغم من اعتبار حمض البول من علامات الإجهاد التأكسدي، لكنه يعمل أيضا" كعامل وقائي من الضرر التأكسدي من خلال دوره المضاد للأكسدة [50].

– لوحظ أن القدرة المضادة للأكسدة لحمض البول تتناقص بازدياد تركيزه فوق الحدود السوية حيث يصبح له تأثير مسرع للحدثية التصلبية [52].

حمض البول والداء التنكسي:

تم اقتراح أن سائل المفصل هو بشكل رئيسي ترشيح فائض للمصل. وفي هذا السياق يمكن لغشاء المفصل في الداء التنكسي أن يسهم في زيادة مستوى حمض البول في المفصل لأن غشاء المفصل في الداء التنكسي يسمح بتسرب الماء بشكل أكبر من حمض البول، وبالتالي يتم امتصاص الماء من الحيز المفصلي الى الدورة الدموية بشكل أسرع من امتصاص حمض البول مما يؤدي الى ارتفاع نسبة حمض البول نسبياً، يأتي افتراض ان سائل المفصل هو بشكل رئيسي فائض من البلازما لدعم العلاقة السببية بين مستويات حمض البول في المفصل والداء التنكسي، حيث يعتبر تركيز حمض البول في سائل المفصل عاملا دافعا لتلف الغضروف

- تعبر الخلايا الغضروفية عن ناقلات حمض البول وهي قادرة على استيعاب حمض البول القابل للذوبان
- يؤدي ترسب حمض البول الى دفع تأثيرات مؤكسدة داخل الخلايا وانتاج انترلوكين1 وهو سيتوكين رئيسي يشارك في اليات تقدم الداء التنكسي.
- من ناحية اخرى يمكن تسريع تقدم الداء التنكسي بشكل داخلي عن طريق موت خلايا الغضروف بواسطة دورة تعتمد على حمض البول.
- يمكن لخلايا الغضروف المتموتة انتاج حمض البول محليا والذي يعمل كإشارة خطر لتنشيط استجابات التهابية للخلايا المجاورة لتنشيط عملية تنكس المفصل المرضية ،قد يفسر ما سبق لماذا كانت مستويات حمض البول المرتفعة بالصل مرتبطة بحدثية التهابية ضمن المفاصل تقود في النهاية الى تنكس المفصل.

ثالثاً

الدراسة العملية

تصميم الدراسة:

- مكان الدراسة: مستشفى المواساة والأسد الجامعيين.
- نمط الدراسة: مقطعية مستعرضة.
- زمن الدراسة: من تاريخ الموافقة عليها ولمدة سنة.
- عينة الدراسة: تم حسابها اعتماداً على الموقع الإلكتروني: www.rasoft.com مع اعتبار فاصل ثقة 95% ومقدار الخطأ المسموح لا يتجاوز 5 % وجد أن حجم العينة 200 مريض.

معايير الاشتمال:

1- المرضى المشخص لديهم داء تنكسي في الركبتين.

2- أعمارهم فوق ال 45عاماً.

معايير الاستبعاد:

1- مرضى الداء التنكسي الثانوي

2- المرضى الذين أعمارهم أقل من 45 عاماً

3- مرضى الداء التنكسي والمصابين بالنقرس

4- المرضى الموضوعين على خافضات حمض بول

5- مرضى القصور الكلوي المزمن

مراحل العمل:

سيتم تقييم درجة الشدة السريرية للداء التنكسي في الركبتين وفق مشعر WoMAC

WOMAC index	استمارة وماك
0 : not any	0 - لا شيء
1 : a little	1 - قليلة،
2 : moderate	2 - متوسطة،
3 : important	3 - كبيرة
4 : very important - extreme	4 - كبيرة جدا.
P Subscale :	**) الأوجاع:**
How much pain do you have:	ما هي شدة الأوجاع التي تحس بها ؟
1: walking on flat surface	1 - عندما تمشي على أرض مستوية.
2: going up or down stairs	2 - عندما تصعد أو تنزل الدرج.
3: at night while in bed	3 - في الليل و أنت في فراشك.
4: sitting or lying	4 - عند الجلوس أو الاستلقاء.
5: standing upright	5 - عند الوقوف.
S Subscale : :	**ب) اليبوسة أو التصلب المفصلي :**
how severe is your stiffness	ما هي شدة اليبوسة بمفاصلك ؟
1:After first wakening in the morning	1 - عندما تستيقظ في الصباح.
2:After sitting lying or resting later in the day	2 - بعد الجلوس أو الاستلقاء أو الاستراحة أثناء النهار.
PF subscale:	**ج) الحركة الوظيفية :**
What degree of difficulty do you have	ما هي شدة الصعوبة ؟
1: descending stairs	1 - عندما تنزل الدرج.
2: ascending stairs	2 - عندما تصعد الدرج.
3: rising from sitting	3 - عند الوقوف بعد الجلوس
4: standing	4 - عند الوقوف.
5: bending to floor	5 - عندما تنحني إلى الأرض.
6: walking on flat	6 - عندما تمشي على أرض مستوية.
7: getting in / out of car	7 - عندما تركب أو تنزل السيارة.
8: going shopping	8 - عندما تذهب إلى السوق.
9: putting on socks / stockings	9- عندما تلبس الجوارب (القلسيط، الكلاسط، النقاشر)
10: rising from bed	10- عندما تقوم من الفراش.
11: taking off socks / stockings	11- عندما تنزع الجوارب (القلسيط، الكلاسط، النقاشر)
12: lying in bed	12 - عندما تستلقي على الفراش.
13: getting in / off bath	13 - عندما تدخل أو تخرج من حوض الاستحمام.
14: sitting	14 - عند الجلوس على الكرسي.
15: getting on / off toilet	15 - عندما تجلس أو تقوم من المرحاض.
16: heavy domestic duties	16 - عندما تقوم بأعمال منزلية كبيرة.
17: light domestic duties	17 - عندما تقوم بأعمال منزلية خفيفة.

الشكل (5): استمارة وماك

وسيتم تقييم درجة الشدة الشعاعية للداء التنكسي في الركبتين وفق مشعر kellgren–lawrence وذلك بعد اجراء صورة بسيطة للركبتين.

وسيتم معايرة حمض البول عند المرضى المشمولين بالدراسة ثم تقسيمهم الى مجموعتين:

المجموعة الأولى: المرضى الذين نسبة حمض البول لديهم عالية أكثر من 6.8ml\dl

والمجموعة الثانية: المرضى الذين نسبة حمض البول لديهم أقل من 6.8 ml\dl

وسيتم ملء الاستبيان التالي لكل المرضى:

اسم المريض:		WOMAC score	
العمر:		الألم:	
الجنس:		الصلابة:	
الطول:		الحركة والوظيفة:	
الوزن:		مجموع النقاط:	
BMI:		KL grade:	
عيار حمض البول في البلازما:			

الشكل (6) : استبيان معلومات المرضى

الدراسة الإحصائية:

سيتم استخدام برنامج spss v.25 واعتبار جميع قيم p الأقل من 0.05 ذات قيمة إحصائية بالنسبة للمتغيرات الكمية سيتم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري وسيتم استخدام اختبار T أما بالنسبة للمتغيرات الكيفية فسيتم حساب النسبة واستخدام اختبار كاي المربع.

الإعتبارات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أم المشاركين في البحث أم المستهدفين من البحث، ويجب أن يتبنى البحث قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر وهاتان القيمتان هما ركيزتا الاعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث.

كما سيتم أخذ موافقة مستنيرة وفق النموذج الآتي:

الموافقة المستنيرة:

سوف يتم إجراء بحث عن العلاقة بين حمض البول في الدم والشدة السريرية والشعاعية للداء التنكسي في الركبتين عند مرضى التنكسي غير المصابين بالنقرس

ندعو للمشاركة بالبحث ولكم الحرية القبول والرفض.

لكن قبل تحديد القرار يرجى قراءة المعلومات التالية:

- سيتم الاطلاع على معلومات المريض الطبية من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في الدراسة وبعلم إدارة المشفى.
- لن يتم نشر أي معلومة شخصية متعلقة بالمريض
- الموافقة على الدراسة لن يؤثر على التدبير.
- إن عدم الموافقة على الدخول في الدراسة لن يؤثر على التدبير أيضاً.

لقد قرأت المعلومات أعلاه وكانت لدي لفرصة لطرح الأسئلة وحصلت على أجوبة مقنعة ولذلك أعلن موافقتي على دخول مريضي الدراسة

اسم المريض وتوقيعه: **اسم الطبيب وتوقيعه:**

رابعاً

النتائج

الإحصاء الوصفي:

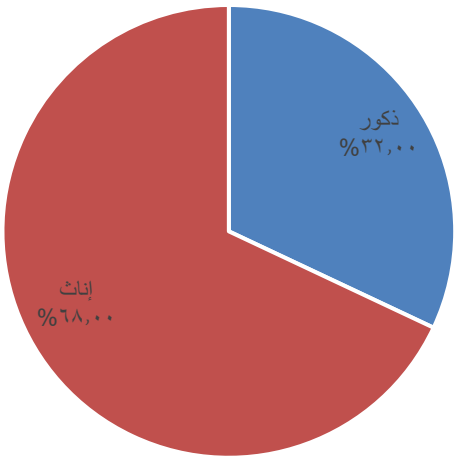
توزع العينة حسب الجنس:

بلغ عدد الذكور في العينة 64 مريض بنسبة 32% وعدد الإناث 136 بنسبة 68%.

الجنس	العدد	النسبة
ذكور	64	32%
إناث	136	68%
المجموع	200	100%

الجدول(1): توزع العينة حسب الجنس

الشكل (٧) :توزع العينة حسب الجنس

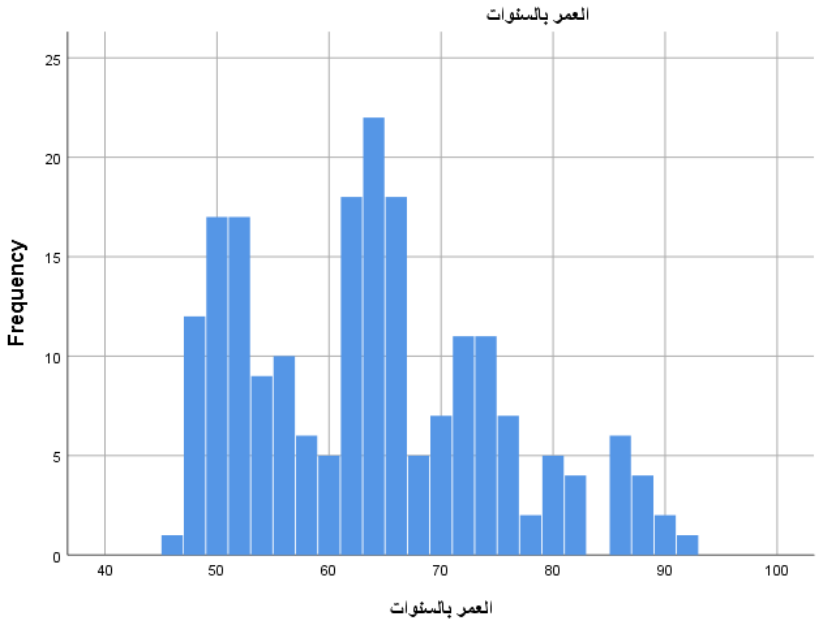


توزع العينة حسب العمر:

بلغ متوسط عمر المرضى 11.17 ±63.23 سنة، وتراوحت الأعمار بين 46 و 91 سنة.

العمر بالسنوات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أقل قيمة	أكبر قيمة
	63.23	11.17	46	91

الجدول(2) توزع العينة حسب العمر



الشكل (8) : توزع العينة حسب العمر

توزع العينة حسب الوزن والطول وBMI:

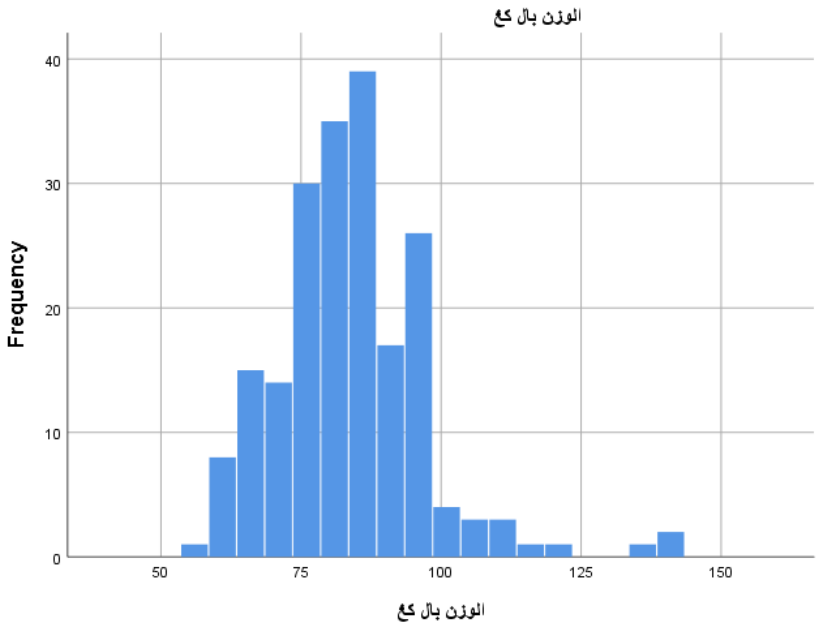
بلغ متوسط وزن المرضى 13.08±83.74 كغ، وتراوحت القيم بين 56 و 140 كغ.

وبلغ متوسط طول المرضى 0.10 ±1.66 متر، وتراوحت القيم بين 1.49 و 1.90 متر.

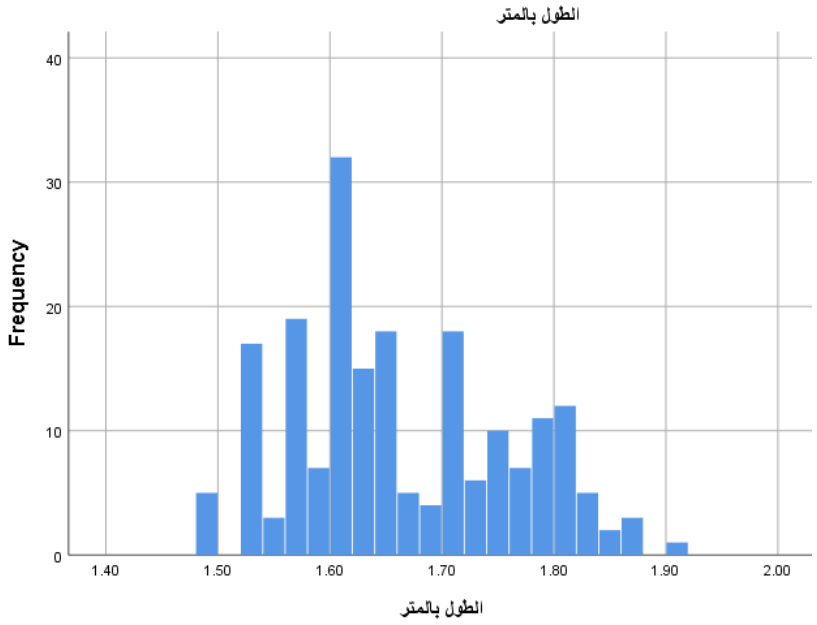
وبلغ متوسط BMI المرضى 6.11 ±30.74 ، وتراوحت القيم بين 18.94 و 57.53 .

	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أقل قيمة	أكبر قيمة
الوزن بالكغ	83.74	13.08	56	140
الطول بالمتر	1.66	0.10	1.49	1.90
BMI	30.74	6.11	18.94	57.53

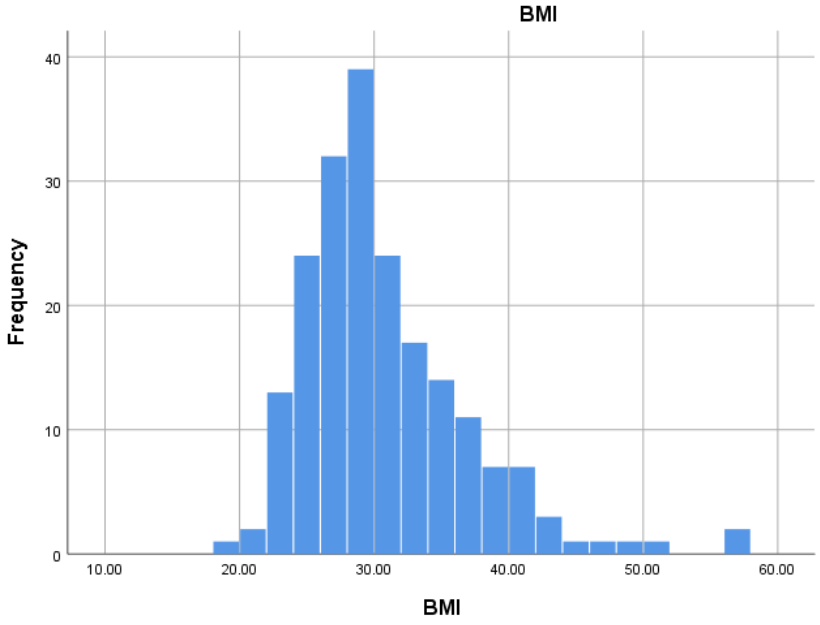
الشكل (3): توزع العينة حسب الوزن والطول وBMI



الشكل (9): توزع العينة حسب الوزن



الشكل (10): توزع العينة حسب الطول



الشكل (11): توزع العينة حسب BMI

توزع العينة حسب قيمة حمض البول في البلازما:

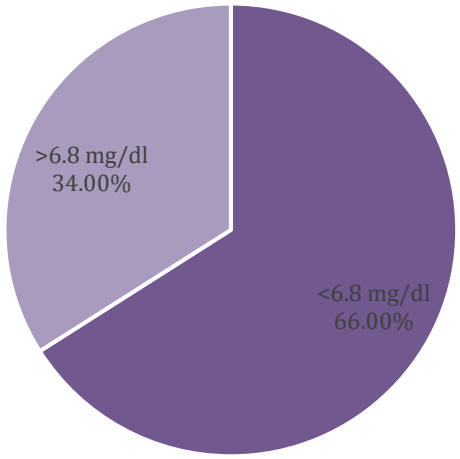
تم تقسيم العينة إلى فئتين حسب قيم حمض البول (تحت 6.8 mg/dl وفوق 6.8 mg/dl):

فكان 132 مريض بنسبة 66% لديهم قيم حمض البول أصغر من 6.8 mg/dl، و68 مريض بنسبة 34% لديهم قيم أكبر من 6.8 mg/dl.

حمض البول في البلازما	العدد	النسبة
<6.8 mg/dl	132	66%
>6.8 mg/dl	68	34%
المجموع	200	100%

الجدول (4) توزع العينة حسب قيمة حمض البول في البلازما.

الشكل (١٢): توزع العينة حسب قيمة حمض البول في البلازما



توزع العينة حسب WOMAC score:

تم تقسيم العينة إلى ثلاث فئات حسب WOMAC score: منخفضة الشدة من 0 ل20، ومتوسطة الشدة من 21 ل40، ومرتفعة الشدة من 41 ل 96:

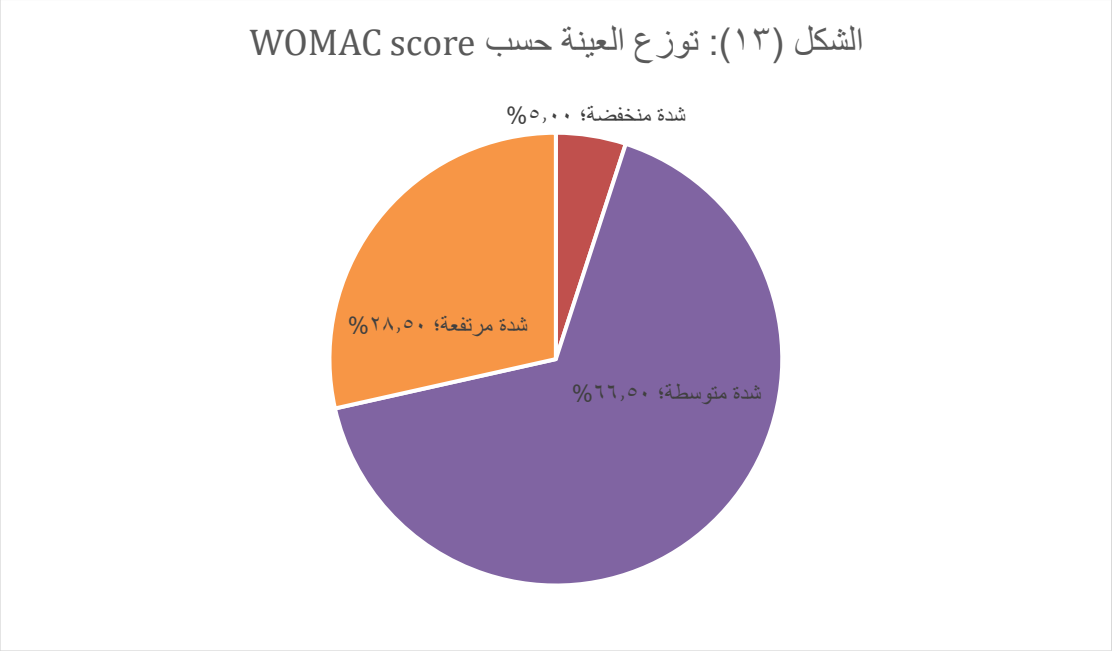
فكانت النسبة الأعلى لمتوسط الشدة 133 مريض بنسبة 66.5%.

يليها مرتفع الشدة 57 مريض بنسبة 28.5%.

ثم منخفض الشدة 10 مرضى بنسبة 5%.

الشدة السريرية حسب WOMAC score		العدد	النسبة
منخفض الشدة	0-20	10	5%
متوسط الشدة	21-40	133	66.5%
مرتفع الشدة	41-96	57	28.5%
المجموع		200	100%

الجدول(5) :توزع العينة حسب WOMAC score



توزع العينة حسب KL grade:

تم تقسيم العينة إلى ثلاث فئات حسب KL grade : منخفضة الشدة 2، ومتوسطة الشدة 3، ومرتفعة الشدة 4:

فكانت النسبة الأعلى لمتوسط الشدة 99 مريض بنسبة 49.5%.

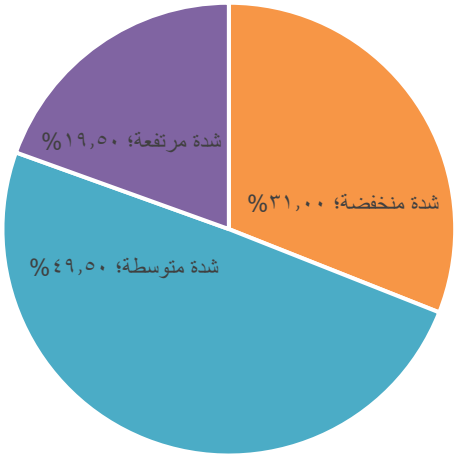
يليها منخفض الشدة 62 مريض بنسبة 31%.

ثم مرتفع الشدة 39 مريض بنسبة 19.5%.

الشدة السريرية حسب KL grade		العدد	النسبة
منخفض الشدة	2	62	31%
متوسط الشدة	3	99	49.5%
مرتفع الشدة	4	39	19.5%
المجموع		200	100%

الجدول (6): توزع العينة حسب KL grade

الشكل (١٤): توزع العينة حسب KL grade



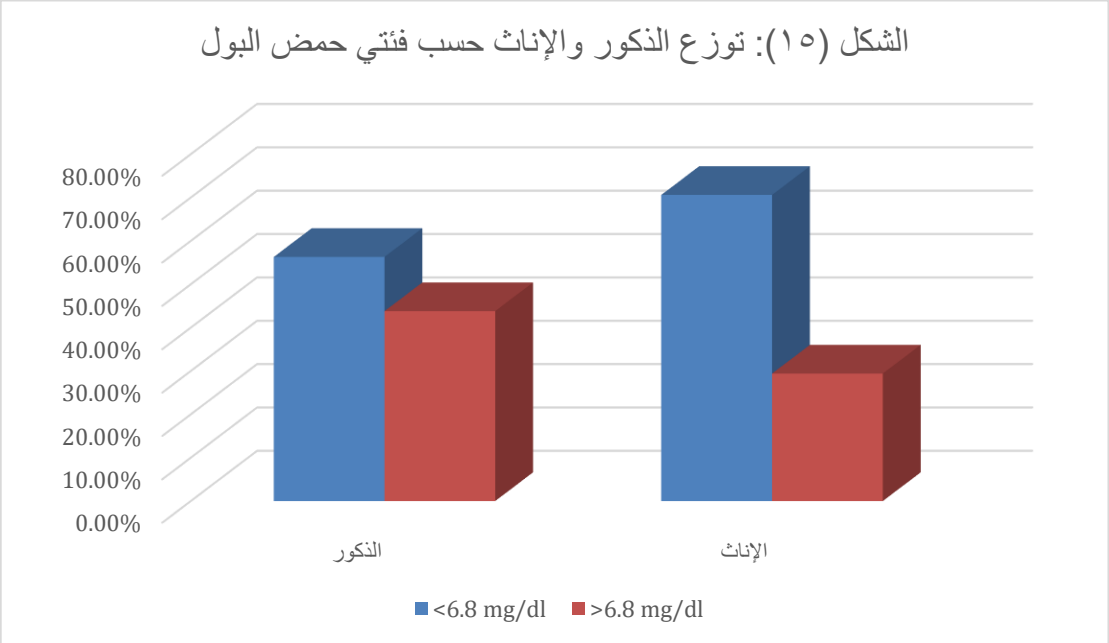
توزع مجموعة الذكور والإناث حسب فئتي حمض البول:

عند الذكور: كان 36 مريض بنسبة 56.3% لديهم قيم حمض البول في البلازما أصغر من 6.8 mg/dl و28 مريض بنسبة 43.8% لديهم قيم حمض البول أكبر من 6.8 mg/dl.

عند الإناث: كانت 96 مريضة بنسبة 70.6% لديهم قيم حمض البول في البلازما أصغر من 6.8 mg/dl و40 مريضة بنسبة 29.4% لديهم قيم حمض البول أكبر من 6.8 mg/dl.

قيم حمض البول في البلازما	الذكور		الإناث	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة
<6.8 mg/dl	36	56.3%	96	70.6%
>6.8 mg/dl	28	43.8%	40	29.4%
المجموع	64	100%	136	100%

الجدول (7) توزع مجموعة الذكور والإناث حسب فئتي حمض البول



الإحصاء الاستدلالي:

دراسة ارتباط قيم حمض البول في البلازما مع الشدة السريرية WOMAC score عند كامل العينة:

عند مرضى قيم حمض البول المنخفضة (أصغر من 6.8 mg/dl) كانت النسبة الأعلى للشدة المتوسطة (92.4%) يليها المنخفضة (6.8%) ثم المرتفعة (0.8%).

بينما عند مرضى قيم حمض البول المرتفعة (أكبر من 6.8 mg/dl) كانت النسبة الأعلى للشدة المرتفعة (82.4%) يليها المتوسطة (16.2%) ثم المنخفضة (1.5%).

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square:

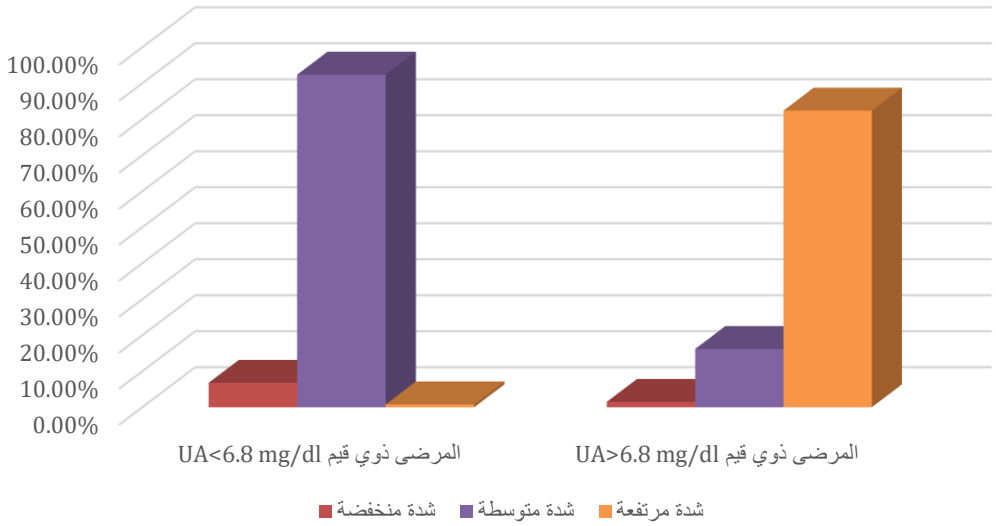
عدد المرضى الكلي					
200					
المرضى ذوي قيمة حمض البول < 6.8 mg/dl			المرضى ذوي قيمة حمض البول > 6.8 mg/dl		
132 (100%)			68 (100%)		
الشدة منخفضة	الشدة متوسطة	الشدة مرتفعة	الشدة منخفضة	الشدة متوسطة	الشدة مرتفعة
9 (6.8%)	122 (92.4%)	1 (0.8%)	1 (1.5%)	11 (16.2%)	56 (82.4%)

الجدول (8) دراسة ارتباط قيم حمض البول في البلازما مع الشدة السريرية WOMAC score عند كامل العينة

p-value=0.000<0.05

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في WOMAC score بين المجموعتين، أي يوجد علاقة هامة إحصائياً بين قيم حمض البول في البلازما والشدة السريرية للداء التنكسي في الركبة حسب WOMAC score، حيث تكون نسبة الشدة المرتفعة أكبر عند المرضى ذوي قيم حمض البول المرتفعة، بينما تكون نسب الشدة المنخفضة أكبر عند المرضى ذوي قيم حمض البول المنخفضة.

الشكل (١٦): العلاقة بين حمض البول في البلازما وWOMAC score



دراسة ارتباط قيم حمض البول في البلازما مع الشدة الشعاعية KL GRADE عند كامل العينة:

عند مرضى قيم حمض البول المنخفضة (أصغر من 6.8 mg/dl) كانت النسبة الأعلى للشدة المتوسطة (53%) يليها المنخفضة (46.2%) ثم المرتفعة (0.8%).

بينما عند مرضى قيم حمض البول المرتفعة (أكبر من 6.8 mg/dl) كانت النسبة الأعلى للشدة المرتفعة (55.9%) يليها المتوسطة (42.6%) ثم المنخفضة (1.5%).

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square:

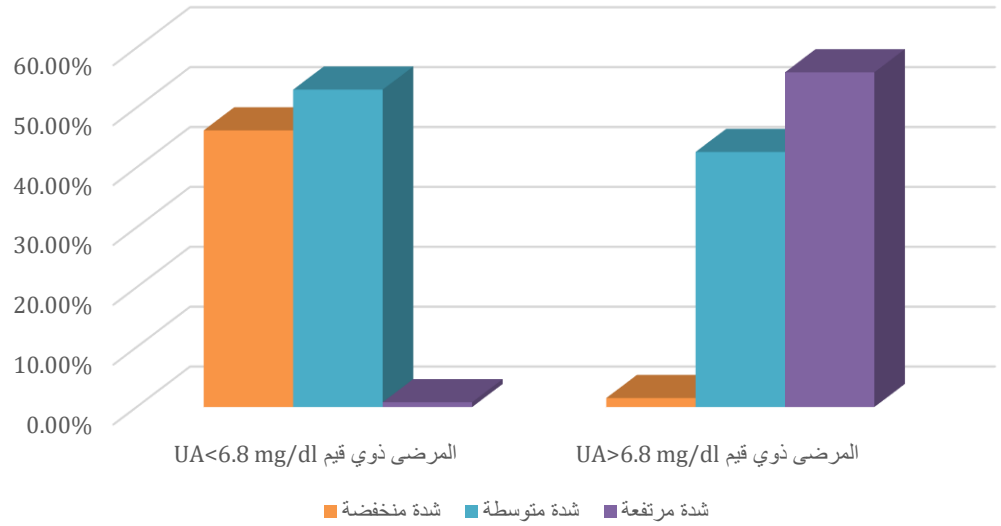
عدد المرضى الكلي					
200					
المرضى ذوي قيمة حمض البول < 6.8 mg/dl			المرضى ذوي قيمة حمض البول > 6.8 mg/dl		
132 (100%)			68 (100%)		
الشدة منخفضة	الشدة متوسطة	الشدة مرتفعة	الشدة منخفضة	الشدة متوسطة	الشدة مرتفعة
61 (46.2%)	70 (53%)	1 (0.8%)	1 (1.5%)	29 (42.6%)	38 (55.9%)

الجدول (9) دراسة ارتباط قيم حمض البول في البلازما مع الشدة الشعاعية KL GRADE عند كامل العينة

p-value=0.000<0.05

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في KL GRADE بين المجموعتين، أي يوجد علاقة هامة إحصائياً بين قيم حمض البول في البلازما والشدة الشعاعية للداء التنكسي في الركبة حسب KL GRADE، حيث تكون نسبة الشدة المرتفعة أكبر عند المرضى ذوي قيم حمض البول المرتفعة، بينما تكون نسب الشدة المنخفضة أكبر عند المرضى ذوي قيم حمض البول المنخفضة.

الشكل(١٧):العلاقة بين حمض البول في البلازما وKL GRADE



دراسة ارتباط قيم حمض البول في البلازما مع الشدة السريرية WOMAC score عند الإناث:

عند مريضات قيم حمض البول المنخفضة (أصغر من 6.8 mg/dl) كانت النسبة الأعلى للشدة المتوسطة (93.8%) يليها المنخفضة (5.2%) ثم المرتفعة (1%).

بينما عند مريضات قيم حمض البول المرتفعة (أكبر من 6.8 mg/dl) كانت النسبة الأعلى للشدة المرتفعة (92.5%) يليها المتوسطة (7.5%) وكانت المنخفضة (0%).

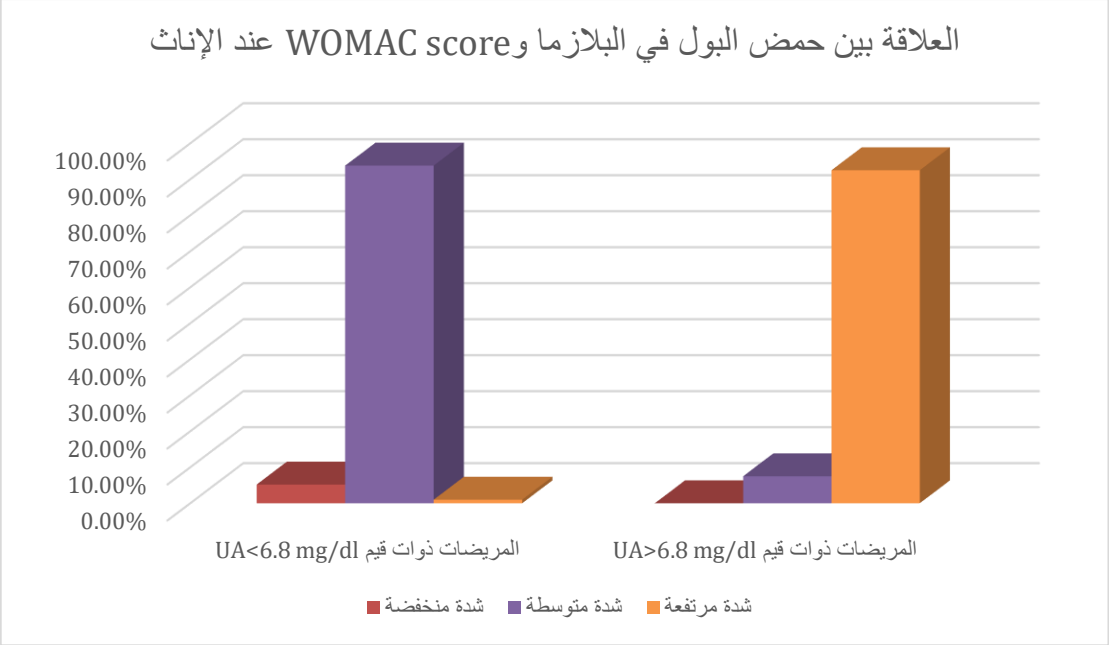
ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square:

عدد المريضات الإناث بالمجمل					
136					
المريضات ذوات قيمة حمض البول > 6.8 mg/dl			المريضات ذوات قيمة حمض البول < 6.8 mg/dl		
96 (100%)			40 (100%)		
الشدة منخفضة	الشدة متوسطة	الشدة مرتفعة	الشدة منخفضة	الشدة متوسطة	الشدة مرتفعة
5 (5.2%)	90 (93.8%)	1 (1%)	0 (0%)	3 (7.5%)	37 (92.5%)

الجدول (10): دراسة ارتباط قيم حمض البول في البلازما مع الشدة السريرية WOMAC score عند الإناث

p-value=0.000<0.05

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في WOMAC score بين المجموعتين عند الإناث، أي يوجد علاقة هامة إحصائياً بين قيم حمض البول في البلازما والشدة السريرية للداء التنكسي في الركبة حسب WOMAC score عند الإناث، حيث تكون نسبة الشدة المرتفعة أكبر عند المريضات ذوات قيم حمض البول المرتفعة، بينما تكون نسب الشدة المنخفضة أكبر عند المريضات ذوات قيم حمض البول المنخفضة.


العلاقة بين حمض البول في البلازما وWOMAC score عند الإناث
100.00%
90.00%
80.00%
70.00%
60.00%
50.00%
40.00%
30.00%
20.00%
10.00%
0.00%
المريضات ذوات قيم UA<6.8 mg/dl
المريضات ذوات قيم UA>6.8 mg/dl
شدة منخفضة
شدة متوسطة
شدة مرتفعة

دراسة ارتباط قيم حمض البول في البلازما مع الشدة الشعاعية KL GRADE عند الإناث:

عند مريضات قيم حمض البول المنخفضة (أصغر من 6.8 mg/dl) كانت النسبة الأعلى للشدة المنخفضة (53.1%) يليها المتوسطة (45.8%) ثم المرتفعة (1%).

بينما عند مريضات قيم حمض البول المرتفعة (أكبر من 6.8 mg/dl) كانت النسبة الأعلى للشدة المرتفعة (62.5%) يليها المتوسطة (35%) ثم المنخفضة (2.5%).

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square:

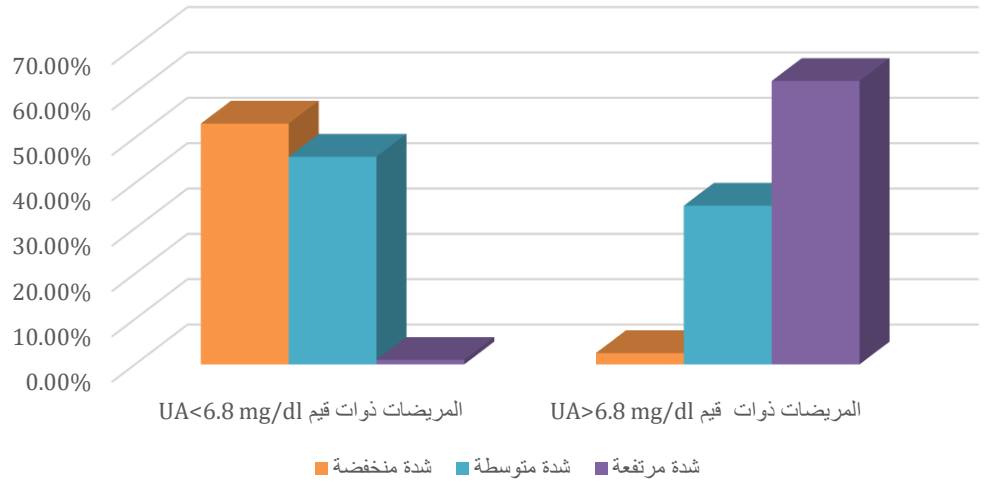
عدد المريضات الإناث بالمجمل					
136					
المريضات ذوات قيمة حمض البول > 6.8 mg/dl			المريضات ذوات قيمة حمض البول < 6.8 mg/dl		
96 (100%)			40 (100%)		
الشدة منخفضة	الشدة متوسطة	الشدة مرتفعة	الشدة منخفضة	الشدة متوسطة	الشدة مرتفعة
51 (53.1%)	44 (45.8%)	1 (1%)	1 (2.5%)	14 (35%)	25 (62.5%)

الجدول (11) : دراسة ارتباط قيم حمض البول في البلازما مع الشدة الشعاعية KL GRADE عند الإناث

p-value=0.000<0.05

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في KL GRADE بين المجموعتين عند الإناث، أي يوجد علاقة هامة إحصائياً بين قيم حمض البول في البلازما والشدة الشعاعية للداء التنكسي في الركبة حسب KL GRADE عند الإناث، حيث تكون نسبة الشدة المرتفعة أكبر عند المريضات ذوات قيم حمض البول المرتفعة، بينما تكون نسب الشدة المنخفضة أكبر عند المريضات ذوات قيم حمض البول المنخفضة.

الشكل (١٩):العلاقة بين حمض البول في البلازما وKL GRADE عند الإناث



دراسة ارتباط قيم حمض البول في البلازما مع الشدة السريرية WOMAC score عند الذكور:

عند مرضى قيم حمض البول المنخفضة (أصغر من 6.8 mg/dl) كانت النسبة الأعلى للشدة المتوسطة (88.9%) يليها المنخفضة (11.1%) وكانت المرتفعة (0%).

بينما عند مرضى قيم حمض البول المرتفعة (أكبر من 6.8 mg/dl) كانت النسبة الأعلى للشدة المرتفعة (67.9%) يليها المتوسطة (28.6%) ثم المنخفضة (3.6%).

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square:

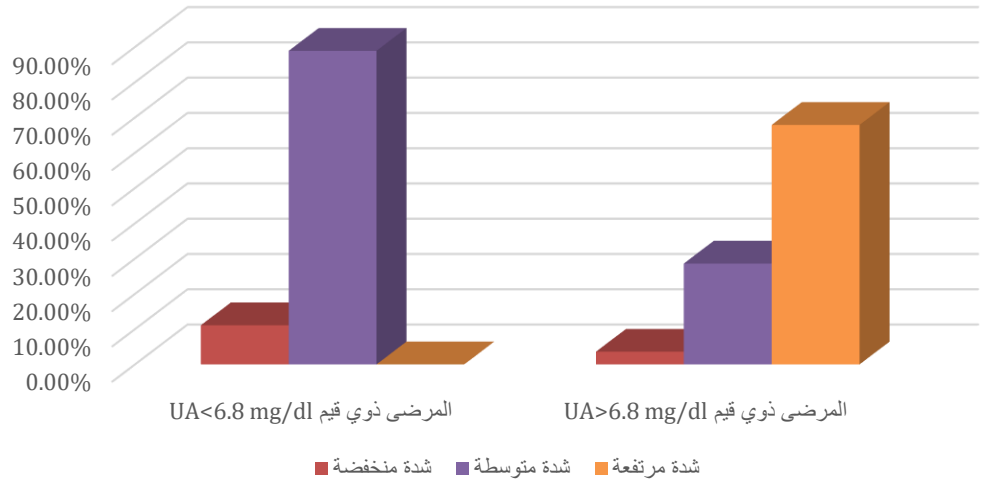
عدد المرضى الذكور الإجمالي					
64					
المرضى ذوي قيمة حمض البول < 6.8 mg/dl			المرضى ذوي قيمة حمض البول > 6.8 mg/dl		
36 (100%)			28 (100%)		
الشدة منخفضة	الشدة متوسطة	الشدة مرتفعة	الشدة منخفضة	الشدة متوسطة	الشدة مرتفعة
4 (11.1%)	32 (88.9%)	0 (0%)	1 (3.6%)	8 (28.6%)	19 (67.9%)

الجدول(12): دراسة ارتباط قيم حمض البول في البلازما مع الشدة السريرية WOMAC score عند الذكور

p-value=0.000<0.05

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في WOMAC score بين المجموعتين عند الذكور، أي يوجد علاقة هامة إحصائياً بين قيم حمض البول في البلازما والشدة السريرية للداء التنكسي في الركبة حسب WOMAC score عند الذكور، حيث تكون نسبة الشدة المرتفعة أكبر عند المرضى ذوي قيم حمض البول المرتفعة، بينما تكون نسب الشدة المنخفضة أكبر عند المرضى ذوي قيم حمض البول المنخفضة.

الشكل (٢٠): العلاقة بين حمض البول في البلازما وWOMAC score عند الذكور



دراسة ارتباط قيم حمض البول في البلازما مع الشدة الشعاعية KL GRADE عند الذكور:

عند مرضى قيم حمض البول المنخفضة (أصغر من 6.8 mg/dl) كانت النسبة الأعلى للشدة المتوسطة (72.2%) يليها المنخفضة (27.8%) وكانت المرتفعة (0%).

بينما عند مرضى قيم حمض البول المرتفعة (أكبر من 6.8 mg/dl) كانت النسبة الأعلى للشدة المتوسطة (53.6%) يليها المرتفعة (46.4%) وكانت المنخفضة (0%).

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square:

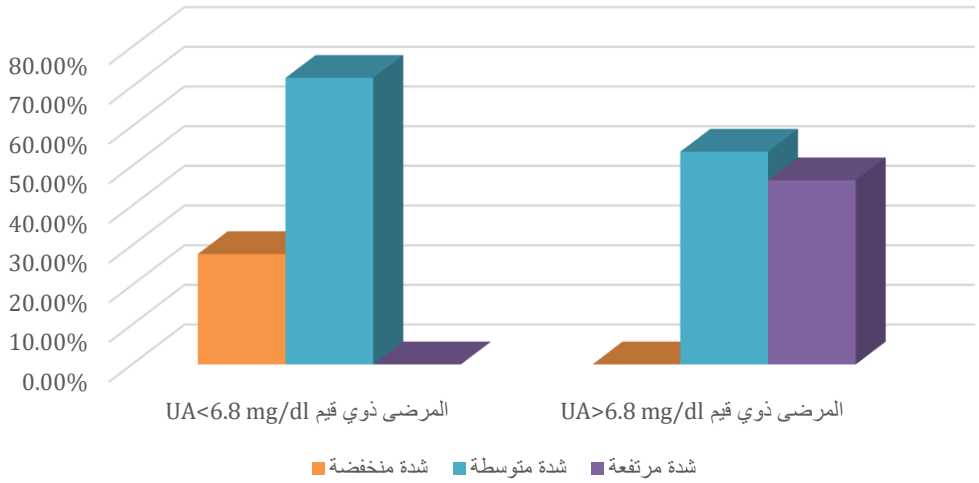
عدد المرضى الذكور الإجمالي					
64					
المرضى ذوي قيمة حمض البول < 6.8 mg/dl			المرضى ذوي قيمة حمض البول > 6.8 mg/dl		
36 (100%)			28 (100%)		
الشدة منخفضة	الشدة متوسطة	الشدة مرتفعة	الشدة منخفضة	الشدة متوسطة	الشدة مرتفعة
10 (27.8%)	26 (72.2%)	0 (0%)	0 (0%)	15 (53.6%)	13 (46.4%)

الجدول(13): دراسة ارتباط قيم حمض البول في البلازما مع الشدة الشعاعية KL GRADE عند الذكور

p-value=0.000<0.05

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في KL GRADE بين المجموعتين عند الذكور، أي يوجد علاقة هامة إحصائياً بين قيم حمض البول في البلازما والشدة الشعاعية للداء التنكسي في الركبة حسب KL GRADE عند الذكور، حيث تكون نسبة الشدة المرتفعة أكبر عند المرضى ذوي قيم حمض البول المرتفعة، بينما تكون نسب الشدة المنخفضة أكبر عند المرضى ذوي قيم حمض البول المنخفضة.

الشكل (٢١): العلاقة بين حمض البول في البلازما وKL GRADE عند الذكور



المناقشة والمقارنة مع نتائج الدراسات السابقة:

المناقشة:

في دراستنا قمنا بتقييم 200 مريض لديهم داء تنكسي في الركبة بطريقة الدراسة المقطعية المستعرضة تكونت مجموعة المرضى من 64 مريض ذكر و 136 مريضة أنثى.

تم تقسيم مجموعة المرضى الذكور والاناث على حد سواء الى مجموعتين فرعيتين حسب قيمة حمض البول في البلازما الى مجموعة قيمة حمض بول أقل من 6.8 mg/dlو مجموعة أكثر من 6.8 mg/dl .

و تمت توصيف شدة الاعراض حسب مشعر WOMAC و درجة الشدة الشعاعية حسب KL grade و حساب النسبة المئوية لتوزع المرضى حسب شدة الاعراض و الدرجة الشعاعية.

بعض عيوب هذه الدراسة:

عدم تقييم المرضى حسب الشدة الشعاعية بطريقة التصوير بالرنين المغناطيسي و الذي يعتبر أكثر دقة في تحديد شدة الإصابة.

المقارنة مع نتائج الدراسات السابقة:

قام Xiao وآخرون بتسجيل 71 مريضًا يعانون من أعراض تنكسية بدون هجمات نقرس سابقة، وتم تصنيف المرضى إلى مجموعتين استنادًا إلى مستوى حمض البول في نقطة قطع تبلغ 360 ميكرومول / لتر (المعادل لـ 6.05 ملغ / دل). كان الهدف من هذه الدراسة تقييم الارتباط بين حمض البول وتقييم شدة التنكس في مفصل الركبة باستخدام التصوير بالرنين المغناطيسي. أظهرت الدراسة أن مرضى التنكس في مفصل الركبة الذين يعانون من حمض البول> 360 ميكرومول / لتر لديهم بشكل كبير المزيد من التآكلات المحلية والعظام والتجاويف في نخاع العظام والتهاب المفاصل والتورم النسيجي من المرضى الذين يعانون من حمض البول <360 ميكرومول / لتر.

خلصت الدراسة إلى أن مرضى التنكس في مفصل الركبة ذوي مستوى عالٍ من حمض البول كانوا أكثر عرضة للعثور على نتائج التصوير بالرنين المغناطيسي الأشد حدة، وهذا يتفق مع نتائج دراستنا.

وفي دراسة هندية شاملة لـ Srivastava وآخرون، التي شملت 570 مريضًا يعانون من التنكس في مفصل الركبة بدون تاريخ نقرس، أظهرت النتائج أن المرضى الذين يعانون من حمض البول أعلى لديهم درجات WOMACأكثر حدة في الألم والصلابة والوظائف بالإضافة إلى درجة WOMAC الإجمالية. بالإضافة إلى ذلك، أفادت الدراسة بزيادة كبيرة في مستوى حمض البول مع شدة التصوير الشعاعي من حيث درجة KL. كما يدعم نتائج دراستنا، فقد وجدت دراسات سابقة أن أعلى ثلث من مستوى حمض البول يرتبط بالعظام في التنكس في مفصل الركبة وحتى في التآكل العام. بالإضافة إلى ذلك، أظهرت دراسة سابقة استكشفت علاقة حمض البول والتنكس في مفصل الركبة أن انتشار وشدة التنكس في مفصل الركبة كانا زاد بشكل كبير في المرضى الذين يعانون من ارتفاع في حمض البول.

على الجانب المقابل، وجد Krasnokutsky et al. أن حمض البول لا يرتبط بشدة التنكس في مفصل الركبة كما يقاس بدرجة الألمWOMAC ، درجة KL و JSW. في تلك الدراسة، كان 22.7٪ من مرضى التنكس في مفصل الركبة يعانون من درجة KL 1 بدلاً من درجة KL> 2 التقليدية المحددة لتحديد التنكس في مفصل الركبة المستخدمة في هذه الدراسة، والتي قد تفسر عدم اتساق النتائج بين دراستنا وبين دراسة Krasnokutsky et al. ومع ذلك، أفادت نفس الدراسة بأن مرضى التنكس في مفصل الركبة الذين يعانون من مستوى حمض البول> 6.8 مج / دل في نقطة البدء كان لديهم JSW أضيق بشكل كبير والتهاب المفاصل أكثر وضوحًا بعد 24 شهرًا من مرضى التنكس في مفصل الركبة الذين يعانون من مستوى حمض البول <6.8 مج / دل في التحليل غير المتغير وظهر تأثيره في التحليلات التعددية. هذه النتائج تشير إلى دور حمض البول في تقدم شدة التنكس في مفصل الركبة.

خامساً

الخاتمة

الاستنتاجات:

1- وجد أن متوسط قيمة حمض البول اعلى عند الذكور منها عند الاناث.
2- وجد أن متوسط BMIعند السيدات المصابات بالداء التنكسي في مفصل الركبة أعلى منها عند الذكور المصابين.
3- وجد أن المرضى الذكور ذو قيمة مشعر WOMAC أقل منها عند الاناث وهذا يعود الى طبيعة تحمل الألم عند الذكور.
4- وجد أن نسبة الشدة المرتفعة لمقياس WOMAC أكبر عند المرضى ذوي قيم حمض البول المرتفعة، بينما تكون نسب الشدة المنخفضة أكبر عند المرضى ذوي قيم حمض البول المنخفضة.
5- نسبة التظاهرات الشعاعية حسب KL grade المرتفعة أكبر عند المرضى ذوي قيم حمض البول المرتفعة، بينما تكون نسب الشدة المنخفضة أكبر عند المرضى ذوي قيم حمض البول المنخفضة.
6- تقترح النتائج السابقة أن يكون لمستوى حمض البول في البلازما تأثير على تطور الداء التنكسي وشدة الأعراض حسب مقياس WOMAC على شدة التظاهرات الشعاعية حسب KL grade.

التوصيات:

1- اجراء دراسات مستقبلية لدراسة العلاقة بين مستوى حمض البول في الدم وشدة أعراض الداء التنكسي و ذلك بتضمين اجراء صورة مرنان لمفصل الركبة ضمن الدراسات المستقبلية.
2- بحث مدى أهمية إضافة الداء التنكسي الى استطبابات خفض نسبة حمض البول دوائيا عند المرضى ذوي قيمة حمض بول أعلى من 6.8 mg/dl وغير العرضيين.
3- اجراء دراسات محلية أوسع تحمل نفس العنوان بهدف كسب الثقة بنتيجة هذه الدراسة.

سادساً

المراجع

المراجع:

1. Osteoarthritis Fact Sheet. Centers for Disease Control and Prevention. Available at https://www.cdc.gov/arthritis/basics/osteoarthritis.htm. January 10, 2019; Accessed: February 7, 2020.

2. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. Osteoarthritis Cartilage. 2011 Nov. 19(11):1270-85.

3. Roberts J, Burch TA. Osteoarthritis prevalence in adults by age, sex, race, and geographic area. Vital Health Stat 11. 1966 Jun. 1-27.

4. Hoaglund FT, Yau AC, Wong WL. Osteoarthritis of the hip and other joints in southern Chinese in Hong Kong. J Bone Joint Surg Am. 1973 Apr. 55(3):545-57.

5. Felson DT. Comparing the prevalence of rheumatic diseases in China with the rest of the world. Arthritis Res Ther. 2008. 10(1):106.

6. Jordan JM, Helmick CG, Renner JB, Luta G, Dragomir AD, Woodard J, et al. Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis Project. J Rheumatol. 2007 Jan. 34(1):172-80.

7. Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Emerging regulators of the inflammatory process in osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol 2015; 11:35.

8. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. Arthritis Rheum 2012; 64:1697.

9. Sharma L, Chmiel JS, Almagor O, et al. Significance of preradiographic magnetic resonance imaging lesions in persons at increased risk of knee osteoarthritis. Arthritis Rheumatol 2014; 66:1811.

10. Waller KA, Zhang LX, Elsaid KA, et al. Role of lubricin and boundary lubrication in the prevention of chondrocyte apoptosis. Proc Natl Acad Sci U S A 2013; 110:5852.

11. Heinemeier KM, Schjerling P, Heinemeier J, et al. Radiocarbon dating reveals minimal collagen turnover in both healthy and osteoarthritic human cartilage. Sci Transl Med 2016; 8:346ra90.

12. Taljanovic MS, Graham AR, Benjamin JB, et al. Bone marrow edema pattern in advanced hip osteoarthritis: quantitative assessment with magnetic resonance imaging and correlation with clinical examination, radiographic findings, and histopathology. Skeletal Radiol 2008; 37:423.
13. Loeuille D, Chary-Valckenaere I, Champigneulle J, et al. Macroscopic and microscopic features of synovial membrane inflammation in the osteoarthritic knee: correlating magnetic resonance imaging findings with disease severity. Arthritis Rheum 2005; 52:3492.
14. Baker K, Grainger A, Niu J, et al. Relation of synovitis to knee pain using contrast-enhanced MRIs. Ann Rheum Dis 2010; 69:1779.
15. Wang X, Hunter DJ, Jin X, Ding C. The importance of synovial inflammation in osteoarthritis: current evidence from imaging assessments and clinical trials. Osteoarthritis Cartilage 2018; 26:165.
16. Loeser RF. Aging processes and the development of osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol 2013; 25:108.
17. Brophy RH, Rai MF, Zhang Z, et al. Molecular analysis of age and sex-related gene expression in meniscal tears with and without a concomitant anterior cruciate ligament tear. J Bone Joint Surg Am 2012; 94:385.
18. Roos EM, Herzog W, Block JA, Bennell KL. Muscle weakness, afferent sensory dysfunction and exercise in knee osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol 2011; 7:57.
19. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage 2010; 18:24.
20. Shane Anderson A, Loeser RF. Why is osteoarthritis an age-related disease? Best Pract Res Clin Rheumatol 2010; 24:15.
21. Verzijl N, Bank RA, TeKoppele JM, DeGroot J. AGEing and osteoarthritis: a different perspective. Curr Opin Rheumatol 2003; 15:616.
22. Lioté F, Ea HK. Clinical implications of pathogenic calcium crystals. Curr Opin Rheumatol 2014; 26:192.

23. Abhishek A, Doherty M. Epidemiology of calcium pyrophosphate crystal arthritis and basic calcium phosphate crystal arthropathy. Rheum Dis Clin North Am 2014; 40:177.
24. Loeser RF, Collins JA, Diekman BO. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol 2016; 12:412.
25. Roos H, Adalberth T, Dahlberg L, Lohmander LS. Osteoarthritis of the knee after injury to the anterior cruciate ligament or meniscus: the influence of time and age. Osteoarthritis Cartilage 1995; 3:261.
26. Struglics A, Larsson S, Kumahashi N, et al. Changes in Cytokines and Aggrecan ARGS Neoepitope in Synovial Fluid and Serum and in C-Terminal Crosslinking Telopeptide of Type II Collagen and N-Terminal Crosslinking Telopeptide of Type I Collagen in Urine Over Five Years After Anterior Cruciate Ligament Rupture: An Exploratory Analysis in the Knee Anterior Cruciate Ligament, Nonsurgical Versus Surgical Treatment Trial. Arthritis Rheumatol 2015; 67:1816.
27. Riordan EA, Frobell RB, Roemer FW, Hunter DJ. The health and structural consequences of acute knee injuries involving rupture of the anterior cruciate ligament. Rheum Dis Clin North Am 2013; 39:107.
28. Kumahashi N, Swärd P, Larsson S, et al. Type II collagen C2C epitope in human synovial fluid and serum after knee injury--associations with molecular and structural markers of injury. Osteoarthritis Cartilage 2015; 23:1506.
29. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2014; 28:5.
30. Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? Joint Bone Spine 2013; 80:568.
31. Kannu P, Bateman JF, Randle S, et al. Premature arthritis is a distinct type II collagen phenotype. Arthritis Rheum 2010; 62:1421.
32. Valdes AM, Spector TD. Genetic epidemiology of hip and knee osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol 2011; 7:23.
33. Moisio K, Chang A, Eckstein F, et al. Varus-valgus alignment: reduced risk of subsequent cartilage loss in the less loaded compartment. Arthritis Rheum 2011; 63:1002.

34. Andriacchi TP, Favre J. The nature of in vivo mechanical signals that influence cartilage health and progression to knee osteoarthritis. Curr Rheumatol Rep 2014; 16:463.
35. Hussain SM, Cicuttini FM, Bell RJ, et al. Incidence of total knee and hip replacement for osteoarthritis in relation to circulating sex steroid hormone concentrations in women. Arthritis Rheumatol 2014; 66:2144.
36. Sohn DH, Sokolove J, Sharpe O, et al. Plasma proteins present in osteoarthritic synovial fluid can stimulate cytokine production via Toll-like receptor 4. Arthritis Res Ther 2012; 14:R7.
37. Wang Q, Rozelle AL, Lepus CM, et al. Identification of a central role for complement in osteoarthritis. Nat Med 2011; 17:1674.
38. Troeberg L, Nagase H. Proteases involved in cartilage matrix degradation in osteoarthritis. Biochim Biophys Acta 2012; 1824:133.
39. Tonge DP, Pearson MJ, Jones SW. The hallmarks of osteoarthritis and the potential to develop personalised disease-modifying pharmacological therapeutics. Osteoarthritis Cartilage 2014; 22:609.
40. Hawker GA, Stewart L, French MR, et al. Understanding the pain experience in hip and knee osteoarthritis--an OARSI/OMERACT initiative. Osteoarthritis Cartilage 2008; 16:415.
41. van Saase JL, van Romunde LK, Cats A, et al. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. Ann Rheum Dis 1989; 48:271.
42. KELLGREN JH, MOORE R. Generalized osteoarthritis and Heberden's nodes. Br Med J 1952; 1:181.
43. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. Arthritis Rheum 1986; 29:1039.
44. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. Ann Rheum Dis 2009; 68:8.

45. Creamer P, Lethbridge-Cejku M, Hochberg MC. Where does it hurt? Pain localization in osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage 1998; 6:318.
46. Wood LR, Peat G, Thomas E, Duncan R. Knee osteoarthritis in community-dwelling older adults: are there characteristic patterns of pain location? Osteoarthritis Cartilage 2007; 15:615.
47. Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2010; 69:483.
48. Kotlarz H, Gunnarsson CL, Fang H, Rizzo JA. Insurer and out-of-pocket costs of osteoarthritis in the US: evidence from national survey data. Arthritis Rheum. 2009 Dec. 60 (12):3546-53.
49. Recht MP, Goodwin DW, Winalski CS, White LM. MRI of articular cartilage: revisiting current status and future directions. AJR Am J Roentgenol. 2005 Oct. 185(4):899-914.
50. Kijowski R, Blankenbaker DG, Stanton PT, Fine JP, De Smet AA. Radiographic findings of osteoarthritis versus arthroscopic findings of articular cartilage degeneration in the tibiofemoral joint. Radiology. 2006; 239(3):818-24.
51. Iraj Salehi-Abari. 2016 ACR Revised Criteria for Early Diagnosis of Knee Osteoarthritis. Autoimmune Dis Ther Approaches. 2016; 3:118

52. Antón FM, García Puig J, Ramos T, et al. Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta (E2) on the renal handling of urate. Metabolism 1986; 35:343.
53. Döring A, Gieger C, Mehta D, et al. SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. Nat Genet 2008; 40:430.

54. Griebsch A, Zöllner N. Effect of ribomononucleotides given orally on uric acid production in man. Adv Exp Med Biol 1974; 41:443.

55. Matsuo H, Takada T, Ichida K, et al. Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a Japanese population. Sci Transl Med 2009; 1:5ra11.

56. Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. Nat Commun 2012; 3:764.

57. Huls M, Brown CD, Windass AS, et al. The breast cancer resistance protein transporter ABCG2 is expressed in the human kidney proximal tubule apical membrane. Kidney Int 2008; 73:220.

58. Sorensen LB. The elimination of uric acid in man. Scand J Clin Lab Invest 1960; 12 (supplement 54):1.

59. Roch-Ramel F, Diezi J. Renal transport of organic ions and uric acid. In: Diseases of the Kidney, 6th, Schrier RW, Gottschalk CE (Eds), Little, Brown, Boston 1996. p.231.

60. Woodward OM, Köttgen A, Coresh J, et al. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106:10338.

61. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. Nature 2002; 417:447.

62. Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, et al. SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. PLoS Med 2008; 5:e197

63. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. Am J Med 1987; 82:421.

64. Langford HG, Blaufox MD, Borhani NO, et al. Is thiazide-produced uric acid elevation harmful? Analysis of data from the Hypertension Detection and Follow-up Program. Arch Intern Med 1987; 147:645

65. Matsuo H, Takada T, Nakayama A, et al. ABCG2 dysfunction increases the risk of renal overload hyperuricemia. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2014; 33:266.

66. Takada T, Ichida K, Matsuo H, et al. ABCG2 dysfunction increases serum uric acid by decreased intestinal urate excretion. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2014; 33:275.

67. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. Arthritis Rheum 2011; 63:3136.

68. Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen. J Rheumatol 2000; 27:1045.

69. Wyngaarden JB, Kelley WN. Gout and Hyperuricemia, Grune and Stratton, New York 1976

70. Antón FM, García Puig J, Ramos T, et al. Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta (E2) on the renal handling of urate. Metabolism 1986; 35:343

71. Antón FM, García Puig J, Ramos T, et al. Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta (E2) on the renal handling of urate. Metabolism 1986; 35:343

72. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. Circulation 2003; 107:1991.

73. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. Nat Rev Cancer 2003;3:276-85.

74. Becker BF. Towards the physiological function of uric acid. Free RadicBiol Med. 1993;14:615–631.

75. Buettner GR. The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, _-tocopherol, and ascorbate. Arch BiochemBiophys. 1993; 300:535–543.

76. Waring WS. Uric acid: an important antioxidant in acute ischaemic stroke. Q J Med 2002;95:691-3.

77. Nabipour I, Sambrook PN, Blyth FM, Janu MR, Waite LM, Naganathan V, et

al. Serum uric acid is associated with bone health in older men: A cross-sectional population-based study. J Bone Miner Res 2011;26:955-64.

78. Reunanen A, Takkunen H, Knekt P, Aromaa A. Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular mortality. Acta Med ScandSuppl 1982;668:49-59.

79. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992: National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2000;283:2404-10.

80. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, Dabbous O. Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis - data from a prospective observational cohort study. Arthritis Res Ther 2011;13:R66.

81. Anker SD, Doehnerw, Rauchhaus M, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. Circulation 2003; 107: 1991.

82. Doehner w, Schoene N, Rauchhaus M, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with CHF: results from z placebo-controlled studies. Circulation 2002; 105: 2619.

83. Ferguson LD, Walters MR. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of stroke disease: a novel therapeutic approach Expert Rev CardiovascTher 2011;9:399-401.

84. Lehto S, Niskanen L, Ronnemaa T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Ann Epidemiol. 1996;6:331-340.

85. Wang JG, Staessen JA, Fagard RH, Birkenhager WH, Gong L, Liu L. Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Stroke. 1998;29:635–639.

86. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi GP, Santeusanio F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension: the PIUMA Study. Stroke. 1991;22: 1548–1553

87. Ghaemi-Oskouie F, Shi Y.The role of uric acid as an endogenous danger signal in immunity and inflammation. Curr Rheumatol Rep. 2011 Apr; 13(2):160-6.

88. Martinon F. Update on biology: uric acid and the activation of immune and inflammatory cells. Martinon F Curr Rheumatol Rep. 2010 Apr; 12(2):135-41.

89. Martinon F. Detection of immune danger signals by NALP3. J Leukoc Biol. 2008;83(3):507–511

90. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, Wamsley A, Sheikh-Hamad D, Lan HY, Feng L. et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. Hypertension. 2003;41(6):1287–1293.

91. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. J Am Soc Nephrol. 2005;16(12):3553–3562.

92. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. Am J Physiol Cell Physiol. 2007;293(2):C584–596.

93. Watanabe S, Kang DH, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, Mazzali M, Johnson RJ. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. Hypertens. 2002;40(3):355–360.

94. Busso N, So A (2010) Mechanisms of inflammation in gout. Arthritis Res Ther 12(2):206

95. Denoble AE, Huffman KM, Stabler TV, Kelly SJ, Hershfield MS, McDaniel GE et al
(2011) Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. Proc Natl Acad Sci U S A 108(5):2088–2093

96. Neogi T, Krasnokutsky S, Pillinger MH (2019) Urate and osteoarthritis: evidence for a reciprocal relationship. Joint Bone Spine 86(5):576–582

97. McQueen FM, Chhana A, Dalbeth N (2012) Mechanisms of joint damage in gout: evidence from cellular and imaging studies. Nat Rev Rheumatol 8(3): 173–181

98. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V (2016) Regulation of uric acid metabolism and excretion. Int J Cardiol 213:8–14

Research Summary:

Background: The medical literature and scientific articles have highlighted that osteoarthritis is the most common cause of reduced population activity and can significantly impact the quality of life of those affected. The risk factors for developing osteoarthritis are still unclear, which has led to a significant focus on studying these risk factors in order to introduce new therapeutic strategies. Evidence suggests that uric acid may contribute to osteoarthritis. The purpose of this study was to explore the association between serum uric acid levels and the clinical and radiographic severity of knee osteoarthritis, based on the Kellgren–Lawrence classification and WOMAC index, in patients without gout.

Objective: To determine the relationship between serum uric acid levels and the clinical and radiographic severity of knee osteoarthritis in patients without gout.

Study Material and Methods: A total of 200 patients diagnosed with knee osteoarthritis without previous gout attacks will be studied. Blood uric acid levels will be measured, and a simple knee radiograph will be performed to evaluate the clinical severity using the WOMAC index and radiographic severity using the Kellgren–Lawrence grading system. The results will be compared with their respective serum uric acid levels.

Results: It was found that patients with higher uric acid levels had higher WOMAC scores, indicating greater clinical severity, while patients with lower uric acid levels had lower WOMAC scores, indicating lower clinical severity. This difference was statistically significant with a p-value <0.05. Similarly, patients with higher uric acid levels had higher radiographic severity according to the Kellgren–Lawrence grading system, while patients with lower uric acid levels had lower radiographic severity. This difference was also statistically significant with a p-value <0.05.

Conclusion: Serum uric acid levels have an impact on the development and severity of knee osteoarthritis, as assessed by the WOMAC index for clinical symptoms and the Kellgren–Lawrence grading system for radiographic manifestations.

Keywords: Uric acid, knee osteoarthritis, gout, WOMAC, KL grade.

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Internal Medicine

Association of serum uric acid with clinical and radiological severity of knee osteoarthritis in non-gouty patients

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the Specialized Higher Studies Certificate in internal medicine

By:

Dr. Raghad Mohammad Ibrahim

Suprevisor:

Prof .Dr. Mayson Kudsy

2023