الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

العلاقة بين مستويات الفيتامين (د)
وفعالية المرض لدى مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي

The relationship between vitamin D levels and disase activity in Rheumatoid Arthritis patients

بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في أمراض الجهاز الحركي

بإشراف الأستاذ الدكتور

ماجد عبود

رئاسة القسم:الأستاذ الدكتور

رائد أبو حرب

إعداد طالبة الدراسات العليا

نسرين نجيب الدهان

قرار لجنة الحكم

تصريح

"لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه بالكامل من عمل علمي آخر أو أُنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أي جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي"

الفهرس

قائمة الجداول 6

قائمة المخططات 6

قائمة الأشكال..... 6

قائمة الاختصارات..... 7

القسم النظري..... 8

الداء الروماتوئيدي..... 9

الأسباب والالية الإمراضية..... 10

التظاهراتا لسريرية..... 18

التشخيص 19

تقييم فعالية المرض..... 21

الفيتامين د..... 21

استقلاب الفيتامين د..... 23

الحاجة اليومية من الفيتامين د..... 25

مستويات الفيتامين د..... 26

أسباب عوز الفيتامين د..... 26

دور الفيتامين د..... 27

فيتامين د والمناعة الفطرية..... 27

فيتامين د والمناعة المكتسبة.....28

فيتامين د والمناعة الذاتية.....30

دور الفيتامين د في الداء الروماتوئيدي.....31

القسم العملي.....33

هدف البحث 34

الفرضية البحثية.....34

السؤال البحثي.....34

مواد وطرائق الدراسة.....34

قضايا أخلاقية.....38

التحليل الإحصائي.....38

نتائج الدراسة.....39

مناقشة النتائج.....49

مقارنة مع الدراسات العالمية.....51

الخلاصة.....54

محددات الدراسة.....54

التوصيات.....54

المراجع 55

الملاحق 62

قائمة الجداول:

الجدول رقم1:توزع العينة حسب الجنس.....39

الجدول رقم2:توزع العينة حسب العمر.....40

الجدول رقم3:توزع العينة حسب فعالية المرض.....41

الجدول رقم 4:متوسط قيمة الفيتامين د في عينة الدراسة.....42

الجدول رقم 5:توزع العينة حسب قيم الفيتامين د.....43

الجدول رقم 6:مقارنة قيمة الفيتامين د بين مجموعتي الفعالية.....44

الجدول رقم 7:متوسط قيمة الفيتامين د بكل مستوى فعالية.....47

قائمة المخططات:

المخطط رقم1:توزع العينة حسب الجنس.....40

المخطط رقم 2:توزع العينة وفق فعالية المرض.....42

المخطط رقم3:توزع العينة وفق مستويات الفيتامين د.....44

المخطط رقم 4:مقارنة فيتامين د بين مجموعتي الفعالية.....46

المخطط رقم5:مقارنة فيتامين د حسب مستوى الفعالية.....48

قائمة الأشكال:

الشكل رقم 1 :تفعيل الخلية المقدمة للمستضد للخلية التائية.....14

الشكل رقم 2: الاستجابة المناعية الفطرية والمكتسبة ضمن المفصل في الداء الروماتوئيدي.....16

الشكل رقم :3 تأثير الفيتامين د على جهاز المناعة المكتسبة.....29

قائمة الاختصارات :

RF Rheumatoid Factor

ACPA Anti Citrullinated Peptide antibody

HLA Human leukocyte antigen

EBV Epstein-Barr virus

CMV Cytomegalovirus

TNF Tumor necrosis factor

ACR American college of Rheumatology

EULAR European league against Rheumatism

FGF23 Fibroblast growth factor

VDR vitamin D receptor

CAMP Cathelicidin antimicrobial peptide

القسم النظري

The Theoretical Section

الداء الروماتوئيدي:

مرض جهازي مزمن يصيب بشكل أساسي الغشاء الزليل مؤدياً لحدوث التهاب وتنمي فيه وخسارة في الغضروف المفصلي وتآكلات حول مفصلية ,كما يصيب الأعضاء خارج المفاصل بنسبة قليلة (1) , ومن الممكن أن يتسبب بعجز وظيفي وزيادة بالمراضة والوفيات (2) .

ولحسن الحظ أن الخيارات العلاجية المتاحة حالياً وخاصة إذا شخص المرض بشكل مبكر تؤدي إلى نتائج جيدة عند معظم المرضى.(1)

عزلت العديد من العوامل التي تساهم بتقليل البقيا في الداء الروماتوئيدي منها : العمر المتقدم عند بدء الإصابة ووجود مراضات مرافقة ,والمرض خارج المفصلي وإيجابية الأضداد Rheumatoid Factor(RF) وAnti Citrullinated peptide Antibody (ACPA) و فعالية المرض.(3)

التهاب المفاصل الروماتوئيدي يصيب 1% من البالغين, وهو أشيع عند النساء منه عند الرجال بنسبة 3:1ويتظاهر عادة بالعقد الخامس من العمر لدى السيدات , أما عند الرجال فعادة يتأخر حتى العقد السادس ولكن من الممكن حدوثه بأي عمر.(1)

تلاحظ المعدلات الأعلى للإصابة بالداء الروماتوئيدي لدى العرق الأمريكي الأصلي حيث تتراوح النسبة بين 5-7%.(2)

بينما يكون الانتشار أقل ببعض المناطق الإفريقية حيث اعتقد أن السبب هو نقص الأشخاص الحاملين للأليل الحاوي على HLA-DRB1(Human Leukocyte antigen-DRB1)والذي يشكل عامل الخطورة الجيني الأساسي لتطور المرض .(2)
يبلغ معدل الوقوع السنوي للداء الروماتوئيدي 44 حالة لكل 100000 شخص سنوياً (2).

يتطلب حوالي 30% من المرضى مساعدة للقيام بحاجاتهم اليومية الشخصية بسبب الإصابة المفصلية العديدة والإصابة الجهازية التي تؤثر سلباً على الفعالية الوظيفية .(4)

وبدراسة تبين أن 39% من مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي كانوا غير قادرين على العمل بعدعشر سنوات من المتابعة. (5)

الأسباب والالية الإمراضية لحدوث الروماتوئيد:

على الرغم من أن سبب الداء الروماتوئيدي غير معروف بدقة إلا أن الاكتشافات الحديثة أظهرت أن للعوامل الجينية والبيئية والانتانية والهرمونية والمناعية دوراً في تطور المرض.(6)

العوامل الجينية:

تلعب العوامل الجينية دورا بتطور الداء الروماتوئيدي, حيث بينت الدراسات على التوائم حدوث الروماتوئيد عند 15-30% بين التوائم متماثلي اللواقح و5% بين التوائم متخالفي اللواقح وذلك إذا كان أحدهما مصاباً بالروماتوئيد.(7)

كمـا لـوحظ أن خطـورة الـداء الروماتوئيـدي تـزداد أربعـة أضـعاف لـدى أقـارب الدرجـة الأولـى للمصـابين بالروماتوئيد.(8)

بينت الأبحاث أن 80% من المرضى يحملون على الأقل واحداً من مجموعة المحددات المستضدية المشتركة HLA-DRB1*04: Shared Epitope, والمرضى الذين يعبرون عن أليلين HLA-DRB1*04 هم مرضى ذووخطورة عالية لإصابة مفصلية أشد وظهور العقيدات الرثيانية وإصابة أعضاء خارج مفصلية .(6).

ومـن الجـدير بالـذكر أن هـذه المجموعـة مـن المحـددات المستضـدية يكـون تأثيرهـا علـى مسـتوى معقـد التوافق النسيجي الثاني المسؤول عن تقديم المستضد للخلايا التائية .(6).

ومن الجينات الأخرى المساهمة بالداء الروماتوئيدي:

Peptidyl arginase deaminase (PADI): والذي يؤدي لانتاج أنزيمات تستبدل الأرجينين بالسيترولين.

العوامل الانتانية:

اقترح أن الداء الروماتوئيدي قد يحدث استجابة لعوامل إنتانية لدى فرد مهيأ جينياً ومنها:المفطورات وفيروس أبشتاين بار Ebstein Bar Virus (EBV)و الفيروس المضخم للخلايا Cyto Megalo Virus(CMV)والحصبة و بارفو فيروس parvo virus و E-Coli وحديثاً: الجراثيم التي تصيب اللثة porphyromonas gingivalis(7,8).

العوامل البيئية:

- على رأسها التدخين الذي يشكل عامل الخطورة البيئي المعروف والأهم , ولكن ماتزال الية تأثيره غير واضحة بشكل كامل إلا أنه يزيد من عملية Citrullination للبروتينات مما يشكل محفزاً لإنتاج(Anti Citrullinated Peptide Antibody (ACPA عند الأشخاص المهيئين جينياً.(2)
- استنشاق المخرشات الإنشاقية كالسيليكا تزيد من خطورة تطور التهاب المفاصل الروماتوئيدي.
- حديثاً تم اكتشاف أن عوز الفيتامين د يزيد من خطورة تطور التهاب المفاصل الروماتوئيدي.(2)

العوامل الهرمونية :

التهاب المفاصل الروماتوئيدي هو واحد من العديد من أمراض المناعة الذاتية التي تصيب النساء بشكل أساسي .(2)

حيث اقترحت بعض النظريات أن للاستروجينات دوراً معدلاً للوظيفة المناعية يؤدي إلى خلل في التحمل المناعي للذات .(9)

كما لوحظ أن إعطاء الاستروجين الخارجي يعزز المرض ويزيد من فعاليته (10), وأن الحمل يترافق عادة بهجوع المرض وخاصة في الثلث الأخير من الحمل , كما أن 90% منهن يتعرضن لهجمة جديدة بعد أسابيع أو أشهر من الولادة .(2)

الالية المناعية لحدوث الداء الروماتوئيدي:

بداية تتفعل الاستجابة المناعية عن طريق تفعيل الخلايا المقدمة للمستضد والتي تتضمن الخلايا المتغصنة dendritic cell والبالعات,وذلك بمحرضات خارجية أو مستضدات ذاتية للبروتينات الحاوية على السترولين,و من ثم تقوم الخلايا المقدمة للمستضد بتقديم هذه المستضدات المحرضة لالتهاب المفاصل (Arthrits associated antigens) للخلايا التائية (11,12)ولا تتفعل الخلايا التائية إلا بوجود الإشارة الثانية (عبارة عن ارتباط الجزيئة CD28الموجودة على سطح الخلية التائية مع جزيئة CD80/86 الموجودة على سطح الخلية المقدمة للمستضد)(8) (;كما هو موضح في الشكل 1) , ثم تتمايز بشكل أساسي الى :

I. خلايا تائية مساعدة نمط1 Thelper-1 (Th-1) والتي كانت سابقاً تشكل الخلية التائية الأساسية في الداء الروماتوئيدي (قبل أن يتم اكتشاف الTh-17).

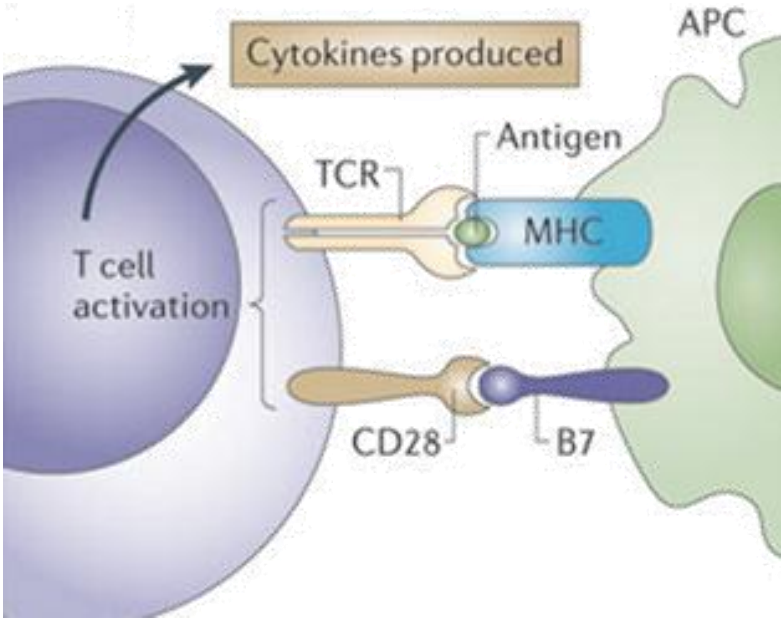
تفرز Th-1 السيتوكينات الالتهابية وعلى رأسهاγ-Interferon (IFN-γ)

و2-Interleukin(IL-2)

وTumor Necrosis Factor(TNF)

وIL-6.

II. خلايا تائية Th-17والتي تفرز بشكل أساسي IL-17.



الشكل رقم 1 مأخوذ من المقالة:

Novel cancer immunotherapy agents with survival benefit:recent

(13) successes and next steps

يوضح تفعيل الخلية المقدمة للمستضد للخلية التائيةحيث:

TCR:Toll Like Receptor,APC:Antigen presenting cell,MHC:Major Histocompatibility Complex

نتيجة لإفراز هذه السيتوكينات الالتهابية دون وجود مثبطات لها كال4-IL المفرز من الخلايا التائية Th-2 (والتي تكون قليلة لدى مرضى الداء الروماتوئيدي) بالإضافة للفعالية المحدودة للتائيات المنظمة :

- تتفعل البالعات وتنتج سيتوكينات التهابية كال1-IL و6-IL والعامل المنخر للورم TNF وتؤدي أيضا الى زيادة تعبيرية جزيئات الـ HLA على سطحها (11,12).
- تحرض التائيات على تكاثر وتمايز الخلايا البائية الى خلايا منتجة للأضداد و أهمها:

I. العامل الروماتوئيدي RF Rheumatoid Factor.

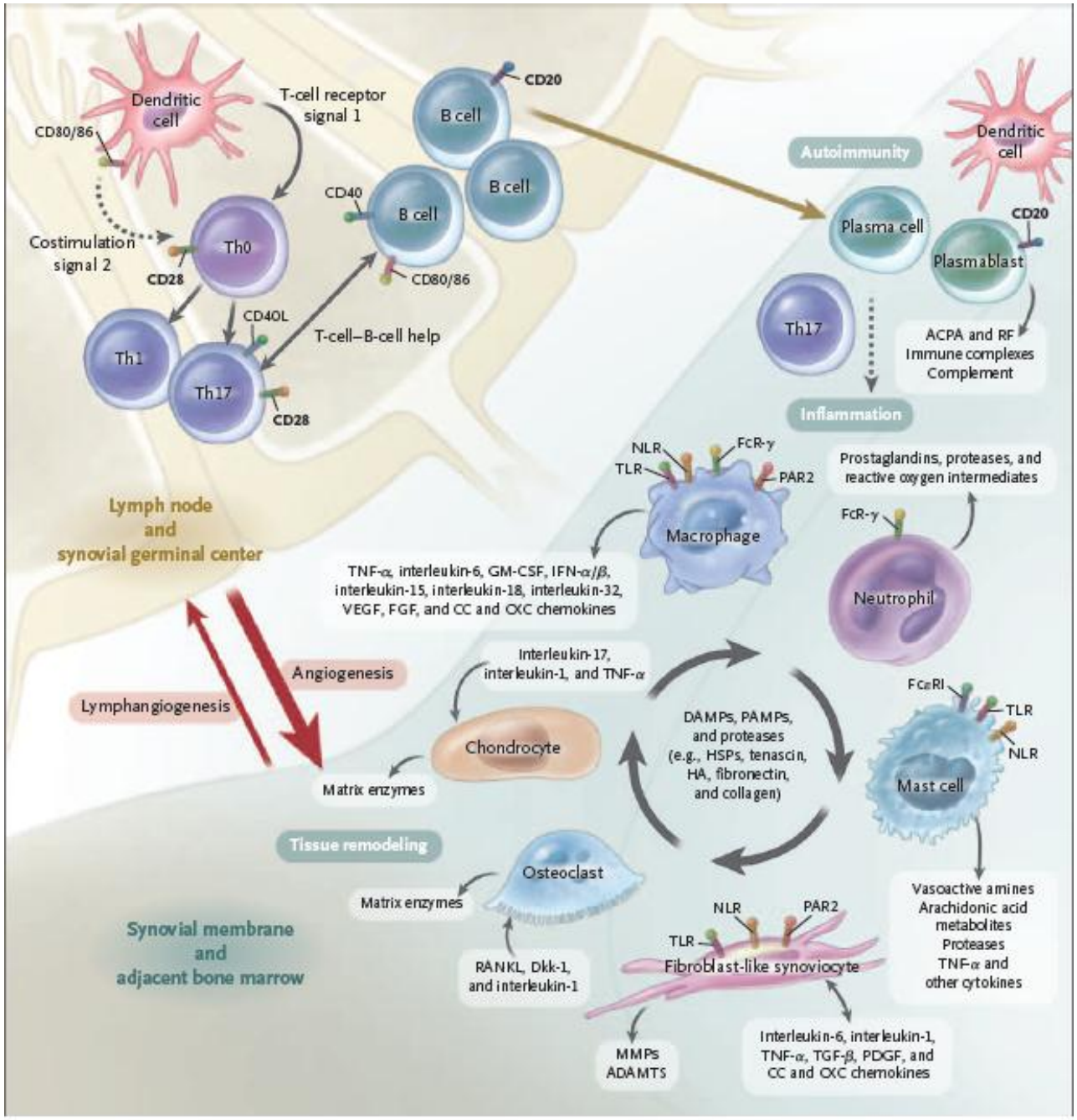
II. ضد الببتيد الحلقي منزوع الأمين ACPA Anti Citrullinated Peptide Antibody(12).

وكنتيجة لإنتاج الأضداد تتشكل المعقدات المناعية وتؤدي الى تفعيل شلال المتممة وتضخيم الحدثية الالتهابية وبالتالي:

- تفعيل وجذب العدلات وتفعيل الخلايا البطانية في الأوعية عن طريق زيادة جزيئات الالتصاق على سطحها (الانتيغرين والسيليكتين).

وبالتالي تسرب وهجرة العدلات الى المفصل بمساعدة الهستامين (موسع وعائي) المفرز من الخلايا البدينة المرتشحة في الزليل بالداء الروماتوئيدي والبروستاغلاندين E2المفرز موضعياً (8).

حالما تصل العدلات الى السائل المفصلي تبدأ ببلعمة المعقدات المناعية المتشكلة وإنتاج الجذور الاكسجينية الحرة والوسائط الالتهابية الأخرى (كما هو موضح في الشكل 2)



الشكل 2(7):مأخوذ من المقالة The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis 2019الاستجابة المناعية الفطرية والمكتسبة ضمن المفصل في الداء الروماتوئيدي:التداخلات التحفيزية الجارية بين الخلايا المتغصنة والتائيات والبائيات والتي تحدث بشكل بدئي في العقدة اللمفاوية مؤدية لاستجابة مناعية لبروتينات الذات الحاوية على السترولين, كما يتبين في الشكل الاستجابة المناعية الفطرية والمكتسبة في الزليل والعظم المجاور له حيث:

FGF fibroblast growth factor, GM-CSF granulocyte–macrophage colony-stimulating factor, HSP heat-shock protein, IFN-α/β interferon-α/β, MMP matrix metalloproteinase, RANKL receptor activator of nuclear factor κB ligand, TGF-β transforming growth factor β, Th0 type 0 helper T cell, Th1 type 1helper T cell, Th17 type 17 helper T cell, TLR toll-like receptor, TNF-α tumor necrosis factor α, and VEGF vascular endothelial growth factor

يحدث التخرب المفصلي عن طريق IL-1 وTNF اللذان :

- يفعلان الخلايا الموجودة في السبل pannus (عبارة عن زليل متضخم حاوي على نسيج التهابي حبيبومي وخلايا زليلية شبيهة بالمولدة لليف ووحيدات النواة موعى بشدة ينتج كميات كبيرة من الانزيمات المخربة كالكولاجيناز والبروتياز والتي تؤدي لتخرب *العظم المجاورله*).
- يفعلان الخلايا الغضروفية ويحفزانها على انتاج انزيمات حالة *تخرب الغضروف المفصلي.*
- يساهمان مع الIL-6 بنزع تمعدن العظم المجاور عن طريق تفعيل كاسرات العظم (8).

اكتشف حديثاً الدور الهام لل IL-17 المفرز من Th-17 بالتهاب المفاصل الروماتوئيدي والعديد من اللأمراض المناعية الذاتية الأخرى, إذ لوحظ وجود الTh-17 بالسائل المفصلي والدم المحيطي لمرضى الداء الروماتوئيدي كما وجدت مستقبلات IL-17 على الخلايا الزليلية الشبيهة بالمولدة لليف والعدلات والخلايا البطانية (6), حيث وجد أن له دوراً بتفعيل الخلايا الزليلية الشبيهة بالمولدة لليف والخلايا الغضروفية وكاسرات العظم وبالنتيجة تحريض التخرب المفصلي (7),كما يقوم بتفعيل الخلايا التائية و الوحيدات والعدلات وتضخيم الاستجابة المناعية (6).

التظاهرات السريرية:

البدء :

يكـون البـدء عـادة مخـاتلاً بـألم ويبوسـة صـباحية وتـورم بعـدة مفاصـل خـلال أسـابيع لأشـهر, ومـن الممكن ببعض الحالات أن يكون سيره صاعقاً أو مخاتلاً لدرجة لا يلاحظها المريض (1).

وقـد يبـدأ بمفصـل وحيـد أو تكـون الإصـابة المفصـلية قليلـة المفاصـل لفتـرة طويلـة , ومـن الممكـن أن يكـون ناكسـاً فيـأتي علـى شـكل هجمـات محـددة لـذاتها , ومـن النـادر أن تسـبق التظـاهرات خـارج المفصلية التظاهرات المفصلية (1).

الإصابة المفصلية:

تبدأ عادة الإصابة في المفاصل الصغيرة أولاً (المفاصل بين السلاميات الدانية والمفاصل الصنعية السلامية والمشطية السلامية), ولاحقاً تصاب المفاصل الكبيرة , وتعف الإصابة عادة عن المفاصل بين السلامية القاصية, ومن الممكن أن تصاب بالحالات المتقدمة المفاصل: الفكي الصدغي والحلقي الطرجهاري والقصي الترقوي والفهقي الفائقي , ولا يصاب العمود القطني والظهري أبدا.

وقـد تـؤدي الإصـابة المفصـلية فـي اليـدين إلـى تشـوهات: عنـق الإوزة وعـروة الـزر وانحـراف زنـدي علـى مستوى المفاصل السنعية السلامية (1).

التظاهرات خارج المفصلية:

تتطـور عنـد ثلـث مرضـى التهـاب المفاصـل الروماتوئيـدي تقريبـاً بمرحلـة مـا مـن سـير مرضـهم , وتكـون متنوعـة إذ تتـراوح مـن عقيـدات رثيانيـة جلديـة إلـى إصـابات جهازيـة مهـددة للحيـاة كالتهـاب الأوعية الروماتوئيدي وتليف الرئة الخلالي المترقي.

تحـدث التظـاهرات خـارج المفصـلية بشـكل خـاص عنـد المرضـى إيجـابيي العامـل الروماتوئيـدي ,ولكـن تنـاقص وقوعهـا حاليـاً بسـبب الاسـتخدام الواسـع للعـلاج المعـدل لسـير المـرض بمراحـل مبكـرة مـن الـداء الروماتوئيدي (1).

التشخيص :

حسب المعايير التصنيفية للداء الروماتوئيدي 2010 للكلية الأمريكية للأمراض الروماتيزمية American College of Rheumatology(ACR) والجمعيـة الأوروبيـة للأمـراض الروماتيزميـة European League Against Rheumatism (EULAR) للداء الروماتوئيدي 2010(1)

يجب أن يحقق المريض ست نقاط على الأقل ليصنف كداءروماتوئيدي وتتوزع كما يلي:

- ✓ ***الإصـابة المفصـلية:*** وتعـرف بتـورم أو إيـلام بـالفحص السـريري أو دلائـل التهـاب زليـل بالأشـعة وتتوزع النقاط كما يلي :
  - مفصل واحد كبير: (0)

- 2–10 مفاصل كبيرة: (1)
- 1–3 مفاصل صغيرة (مع أو بدون مفاصل كبيرة) : (2)
- 4–10مفاصل صغيرة (مع أو بدون مفاصل كبيرة) : (3)
- أكثر من 10 مفاصل واحد منها على الأقل صغير: (5)

✓ ***المخبريات:***

- سلبية RF و Anti CCP: (0)
- إيجابية خفيفة لـRF أوAnti CCP: (2)
- إيجابية عالية لـ RFأوAnti CCP: (3)

وتعتبر الايجابية خفيفة إذا كانت أقل أو تساوي 3 أضعاف الحد الأعلى

✓ **ارتكاسات الطور الحاد :**

- ESR وCRP طبيعي : (0)
- ESR أوCRP مرتفع : (1)

✓ **مدة بدء الأعراض أو العلامات :**

- أقل من 6 أسابيع : (0)
- أكثر أو يساوي 6 أسابيع : (1)

تقييم فعالية المرض:

التقيـيم الـدقيق لفعاليــة المـرض ضـروري جـداً لتقيـيم فعاليــة العــلاج وطرحــت مقــاييس عديــدة لتقيــيم فعالية الروماتوئيد إلا أننا سنذكر أهمها والمستخدمة في دراستنا:

.(DAS28- ESR)Disease Activity Score-ESR

هـو مشـعر سـريري ومخبـري يـتم مـن خلالـه حسـاب فعاليـة المـرض , يـتم حسـابه حسـب عـدد المفاصـل المتورمــة , عــدد المفاصــل الممضــة (مــن بــين 28 مفصــل وهــي 10 مفاصــل بــين الســلامية القريبــة ,10 مشـطية سـلامية , رسـغين , مـرفقين , كتفـين , ركبتـين), تقيـيم المـريض لشـدة الألـم مـن 100, قيمة ESR أو CRP (سيتم اعتماد ESR في دراستنا)

وثم حسب النتيجة يعتبر:

- هاجعاً بحال القيمة أقل من 2,6.
- فعالية منخفضة بحال القيمة بين 2,6 و 3,2.
- فعالية متوسطة بحال أكثر من 3,2و أقل أو يساوي 5,1.
- فعالية شديدة بحال أكتر من 5,1. (14)

الفيتامين د:

هو عبارة عن فيتامين منحل بالدسم , توجد حيوياً طليعتان رئيسيتان له هما:

- D2 والتي تدعى Ergocalciferolوالذي يشتق من النبات فقط ومصدره خارجي حصراً .

- D3 والتي تدعى Cholecalcferol ويشتق من الغذاء الحيواني كما يصطنع عن طريق الجلد(15).

إن ألفة الفيتامين D2 أقل للبروتين الرابط للفيتامين د من D3 وبالتالي D2 أقل توافرا حيوياً من D3 وأكثر عرضة للتصفية الكلوية , لذلك D3هو الشكل الأساسي للفيتامين د المستخدم عند البشر (16).

هناك العديد من الأغذية الحاوية على الفيتامين (د) من أهمها زيت السمك وبعض الأسماك (كالسردين والسلمون والتونا) وصفار البيض (17).

كما توجد زمرة من الأغذية تزود وتدعم بالفيتامين د بمعظم دول العالم كالحليب وعصير البرتقال والخبز وحبوب الافطار والزبدة والسمنة .

إلا أن الاصطناع الجلدي يشكل المصدر الاساسي للفيتامين د, إذ أن طليعة فيتامين د3 تصطنع في الجلد من 7–dehydrocholesterol من خلال التعرض لأشعة الشمس فوق البنفسجية ثم يتحول لفيتامين د3(cholecalciferol) (18).

هذا الطريق فعال للغاية وقد وجد أن التعرض الموجز للوجه والذراعين لأشعة الشمس يعادل تناول 200 وحدة من الفيتامين د في اليوم(15) إلا أن مدة التعرض اليومي المطلوبة للحصول على الفيتامين د من أشعة الشمس بشكل معادل للتعويض الفموي صعب التنبؤ بها حيث تختلف بين الأشخاص وتعتمد على نوع الجلدو الفصل والوقت من النهاروخط العرض (18)

ومن الجدير بالذكر أن التعرض المطول لأشعة الشمس لا يؤدي إلى إنتاج كميات سامة من الفيتامين د3 بسبب التحول الضوئي لطليعة الفيتامين د3 وفيتامين د3 الى مستقلبات غير فعالة ,,كما أن أشعة الشمس تؤدي الى إنتاج الميلانين والذي يقلل من إنتاج الفيتامين د3 بالجلد (15)

ولابـد مـن معرفـة أن جلـد الأشـخاص المتقـدمين بـالعمر فـوق 70 سـنة لا يصـطنع الفيتـامين (د) الفعال.

كمـا أن البلـدان التـي تقـع ضـمن خطـوط العـرض الشـمالية لاتتـوافر فيهـا أشـعة كافيـة لاصـطناع الفيتامين د وخاصة خلال الشتاء.

لهـذه الأسـباب فـإن الولايـات المتحـدة وبعـض البلـدان الأخـرى تـدعم بعـض الأغذيـة كالحليـب وأغذيـة الرضع وحبوب الافطار والخبز بالفيتامين د3 أو فيتامين د2 الصنعي (17).

استقلاب الفيتامين د :

إن الفيتـامين د المتـوفر عـن طريـق الحميـة أو الاصـطناع الجلـدي غيـر فعـال حيويـا ويتطلـب تحـولا أنزيميا في الكبد والكلية إلى مستقلبات فعالة (15).

الكبـد: فـي البدايـة يـرد الفيتـامين د إلـى الكبـد ويضـاف لـه جـذر هيدروكسـيل فـي الموقـع 25 منـه عـن طريـق الأنـزيم الكبـدي 25hydroxylase ويتشـكل بالتـالي 25 hydroxy vitamin D والـذي يسـمى calcidiol.

الكليـة: ينتقل 25 hydroxy vitamin D إلـى الكليـة عبـر الـدوران مرتبطـا بـالبروتين الـرابط للفيتـامين د VDBP (Vitamin D Binding Protein)

ثم يتحرر منه ضمن الخلايا الأنبوبية الكلوية والتي تحوي أنزيمين:

- 1α-hydroxylase و يدعى (CYP27B1)

- 24α-hydroxylase و يدعى (CYP24)

يؤدي هذان الانزيمان لهدركسلة الفيتامين د 25(OH)D والنتيجة

إما 1,25(OH)2D وهو الشكل الأكثر فعالية من الفيتامين د أو 24,25(OH)2D وهو مستقلب غير فعال من الفيتامين د .(17))

ويلاحظ أن 1αhydroxylase موجود بأماكن أخرى خارج كلوية كالسبيل الهضمي والجلد والأوعية وبانيات العظم وكاسرات العظم.(19,20)

كما أنه يخضع لتنظيم من قبل :

- هرمون جارات الدرق(الدريقات) PTH
- مستويات الكالسيوم والفوسفات
- Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23)(21)

حيث أن زيادة إفراز هرمون الدريقات (استجابة لنقص الكالسيوم بالبلازما عادة) ونقص الفوسفات يحفزان هذا الأنزيم ويعززان إنتاج الشكل الفعال من الفيتامين د 1,25(OH)D والذي بدوره يثبط اصطناع وإفراز الـ PTH وبالتالي تلقيم راجع سلبي لإنتاج 1,25(OH)D (17).

كما أن الشكل الفعال من الفيتامين د يعدل اصطناعه عن طريق مستقبلات الفيتامين د VDR Vitamin D Receptor على سطح الخلية الهدف وبالتالي فإن نقص تعبير هذه المستقبلات على سطح الخلية يلعب دوراً هاماً بتنظيم فعالية الفيتامين د(17).

يثبط FGF23 الإنتاج الكلوي لـ1,25(OH)D عن طريق تثبيط فعالية

1α hydroxylaseبالانابيب الكلوية القريبة وزيادة تعبير 24α hydroxylaseوبالتالي اصطناع 24,25(OH)D(مستقلب غير فعال)(22)

كما يقلل FGF23 عود الامتصاص الكلوي للفوسفات ولذلك يعاكس زيادة عود امتصاص الفوسفات من السبيل الهضمي المحرض بالفيتامين دمحافظا بذلك على توازن الفوسفات (23)

تؤدي زيادة الشكل الفعال من الفيتامين د لتفعيل ال FGF23والذي يؤدي لتلقيم راجع وتثبيط إنتاج 1,25(OH)D(21)

الحاجة اليومية :

للأطفال والبالغين حتى عمر 70 سنة :600 وحدة دولية(15مكغ)يوميا

بعد 71 سنة:800 وحدة دولية (20مكغ) يوميا

الحوامل والمرضعات:600 وحدة دولية (15مكغ) يوميا

الرضع حتى عمر سنة :400وحدة دولية (10مكغ)يوميا

ويكون الوارد إما عن طريق الغذاء أو المركبات الحاوية على الفيتامين د

يجب تزويد الرضع الذين يعتمدون على الارضاع الطبيعي بمركبات الفيتامين د وذلك بسبب قلة الفيتامين د بحليب الأم(17)

مستويات الفيتامين د:

حسب الـ Endocrine Society Guidelines فإن :

المستويات الطبيعية يجب أن تكون: فوق30 نانوغرام/مل

من20–29,9 نانوغرام /مل : غير كافية

أقل من 20 نانوغرام /مل : عوز

عوز الفيتامين د:

ينتج عوز الفيتامين د عن إحدى الاليات التالية:

- خلل بتوافر الفيتامين د :نقص الوارد الغذائي من الفيتامين د أو سوء امتصاص الدسم أو نقص التعرض لأشعة الشمس.
- خلل الهدركسلة على مستوى الكبد.
- خلل الهدركسلة في الكلية (كالقصور الكلوي المزمن).
- عدم حساسية الأعضاء الهدف لمستقلبات الفيتامين د (الرخد الوراثي المقاوم للفيتامين د) (17).
- بعض الأدوية التي تؤثر على استقلاب الفيتامين د و تنقص من مستوياته المصلية عن طريق زيادة فعالية أنزيم CYP450 والذي يستقلب الكالسيديول لمستقلب غير فعال ومن هذه الأدوية: الفينيتوئين– الفينوباربيتال –كارامازبين – إيزونيازيد – تيوفللين – ريفامبين (24).

يؤدي نقص الفيتامين د الى نقص الامتصاص المعوي للكالسيوم والفوسفات ولكن نقص الفوسفات ملاحظ أكثر من نقص الكالسيوم بالمراحل المبكرة ,لاحقاً يحدث نقص الكالسيوم وفرط

نشاط جارات الدرق مما يؤدي إلى بيلة الفوسفور ونقص تمعدن العظم وبالحالات الشديدة والمزمنة تلين عظام عند البالغين ورخد عند الأطفال . (17)

دور الفيتامين د:

عرف الفيتامين د بدوره الاساسي بتمعدن العظم وتنظيم استقلاب الكالسيوم ولذلك فان عوز الفيتامين د يسبب الكساح Rickets.

ولكن اكتشف حديثاً أن للفيتامين د دوراً معدلاً للمناعة حيث اكتشف دوره على مستوى المناعة الفطرية والمناعة المكتسبة كما درست فعاليته بتقليل الحدثية الالتهابية بالعديد من الأمراض المناعية : كالداء السكري نمط 1 و التصلب العديد و التهاب الدرق المناعي الذاتي و أدواء الأمعاء الالتهابية و الأورام والذئبة الحمامية الجهازية والداء الروماتوئيدي (والذي هو موضوع البحث الحالي (25).

فيتامين د والمناعة الفطرية :

جهاز المناعة الفطرية هو الخط الدفاعي الأول ضد الإنتان والعوامل الممرضة ويتضمن : الحواجز الفيزيائية للجسم (الجلد والمخاطيات والخلايا البطانية الوعائية) والأنزيمات الحالة المفرزة من البالعات والخلايا الظهارية (كاللليزوزيم) و البروتينات والببتيدات المضادة للجراثيم (كال Defensin والـ Cathelicidins وغيرها المفرزة من البالعات) والمتممة والمستقبلات الخلوية والتي تتعرف على العامل الممرض (كالـTLR Toll Like Receptor) والمكونات الخلوية (كالخلايا البدينة والمتغصنة والبالعات والعدلات والخلايا القاتلة الطبيعية).(25)

وجد حديثا أن للفيتامين د دورا معززا للمناعة الفطرية إذ أنه يعزز إنتاج الDefensinو ببتيد ال Cathelicidin المضاد للبكتريا (Cathelicidin antimicrobial peptide CAMP) من قبل البالعات والوحيدات والخلايا الظهارية.(26).

بالاضافة الى ذلك لوحظ أن الفيتامين د يعزز البلعمة وعملية الجذب الكيماوي بخلايا المناعة الفطرية (27).

فيتامين د والمناعة المكتسبة:

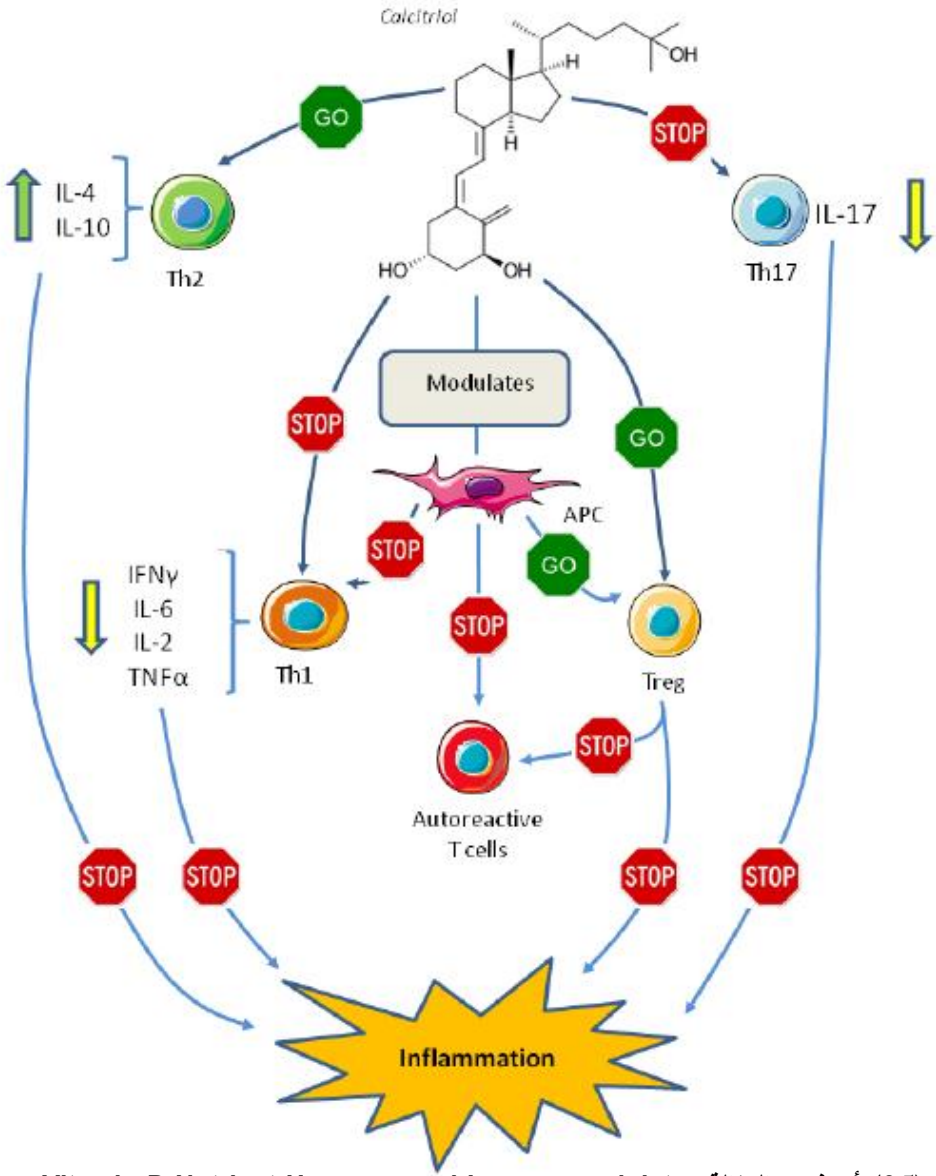
المناعة المكتسبة هي خط الدفاع الثاني ضد العوامل الممرضة وتتألف من الخلايا اللمفاوية البائبة والتائية .(25)

وفقا للدراسات وجد أن الفيتامين د يثبط الاستجابة المناعية المتواسطة بالخلايا التائية Th1وبالتالي تثبيط إنتاج السيتوكينات الالتهابية كال IFN-γ و IL-2 و IL-6 و TNF-α(28,29). كما يثبط الخلايا التائية Th-17التي تنتج IL-17المسؤول عن الامراضية بالعديد من أمراض المناعة الذاتية وعلى رأسها الداء الروماتوئيدي .(30)

يعزز عمل التائيات Th-2و التائيات المنظمة Treg والتي تساعد بكبح الحدثية الالتهابية (31).

كما انه يؤثر على الخلايا المتغصنة المقدمة للمستضد والتي تكون مسؤولة عن تمايز الخلايا التائية إلى خلايا تائية ذات خصائص التهابية أو مضادة للالتهاب حيث وجد أن تمايزالخلايا المتغصنة في الزجاج بوجود الفيتامين د يؤدي لحالة تحمل مناعي (Tolerogenic state)تتمثل

بمســـتويات منخفضـــة مـــن الســـيتوكينات الالتهابيـــة كالـــ IL-12 وTNF-αوزيـــادة مســـتويات السيتوكينات المضادة للالتهاب كالIL-10وزيادة بأعداد الخلايا التائية المنظمة Treg .(32)



الشكل3 (25)مأخوذ من المقالة Vitamin D:Nutrient,Hormone and Immunomodulator:

تأثير الفيتامين د على جهاز المناعة المكتسبةحيث:

APC, antigen presenting cell; IFN, interferon; IL, interleukin; Th1, T helper TNF, tumor necrosis factor; Treg, T regulatory cell 1 cell; Th2, T helper 2 cell; Th17, T helper 17 cell

لكن هذه المعلومات المستنتجة من الدراسات في الزجاج غير كافية لاثبات الدور الحقيقي للفيتامين د بتعديل جهاز المناعة المكتسبة لدى البشر لذلك استخدام الفيتامين د أو مستقلباته عند المرضى بهدف تعديل وتحسين جهاز المناعة المكتسب غير مدعوم بأدلة كافية بعد (25).

الفيتامين د وأمراض المناعة الذاتية:

أظهرت العديد من الدراسات على الحيوان دور التزويد بالفيتامين د بالتحكم بالعديد من أمراض المناعة الذاتية كالتهاب المفاصل والتهاب الدماغ والنخاع المناعي الذاتي إلا أن الدراسات على البشر كانت أقل إقناعا وأدت لنتائج متضاربة (25).

قارنت بعض الدراسات بين الوارد من الفيتامين د وانتشار الامراض المناعية الذاتية كالداء الروماتوئيدي (33) و الداء السكري نمط 1 (34).

وبدراسات أخرى وجد أن مستويات الفيتامين د لدى الأفراد الذين لديهم أمراض مناعية ذاتية أقل من مستوياتها لدى نظرائهم الأصحاء (25)

الا أن الدراسات التداخلية بجرعات مختلفة من الفيتامين د بأمراض المناعة الذاتية أدت لنتائج متضاربة (25).

بالاضافة لدوره بأمراض المناعة الذاتية وجد أن للفيتامين د دورا بالتحكم بالحالات الالتهابية كالامراض القلبية الوعائية والتصلب العصيدي (36,35)

دور الفيتامين د في الداء الروماتوئيدي:

من المعروف أن الامراضية في الداء الروماتوئيدي تشمل تفعيل المناعة الفطرية والمكتسبة ,إذ أن دور الخلايا التائية معروف في الامراضية بالداء الروماتوئيدي .(16).

كما أن الخلايا المقدمة للمستضد كالخلايا المتغصنة تشارك في الالية الإمراضية للداء الروماتوئيدي من خلال تقديم الاشارات المحفزة لتفعيل التائيات وتكاثرها وتمايزها نحو Th1,Th17اللذان يشكلان الخلايا التائية الأساسية بالداء الروماتوئيدي. (37)

يأتي دور الفيتامين د عن طريق التأثير على الخلايا المتغصنة وجعلها متحملة للذات Tolerogenic Dendritic Cellsوبالتالي تخفيف شدة وترقي الداء الروماتوئيدي عن طريق زيادة التائيات المنتجة لل IL-10او تقليل أعداد Th17 (37).

بالاضافة لذلك فان الداء الروماتوئيدي معروف بقلة فعالية التائيات المنظمة Treg وقلة عددها ولكن وجد أن الفيتامين د يعزز فعالية التائيات المنظمة والتي تؤدي في النهاية إلى تثبيط Th17 والتقليل من فعالية المرض (16).

معظم الدراسات على تأثير الفيتامين د على الخلايا التائية استندت على الخلايا التائية من دم الأشخاص المتبرعين السليمين ولكن الدراسات الحديثة أظهرت أن التائيات المستخلصة من السائل المفصلي للمفصل الملتهب لمرضى الروماتوئيد تكون غير حساسة لفيتامين د الفعال على الرغم من زيادة تعبيرية مستقبلات الفيتامين د على سطحها (38) وهذا قد يعزى إلى:

نقص استجابة الخلايا التائية الذاكرة لفيتامين د الفعال (والتي تكون هي المسيطرة في السائل المفصلي لمرضى الروماتوئيد) .

ولكن لوحظ أن الخلايا التائية الذاكرة الموجودة في السائل المقصلي لمرضى الروماتوئيد تكون أقل استجابة لفيتامين د الفعال من الخلايا التائية الذاكرة في الدم المحيطي بناء على ذلك افترض أن الاستجابة المعدلة للمناعة للفيتامين د بالأنسجة الملتهبة تكون متضررة بسبب عدم حساسية الخلايا الهدف للفيتامين د الفعال وبالتالي الدراسات التحليلة على تأثير الفيتامين د باستخدام الخلايا المناعية من الدم المحيطي تعطي صورة محدودة للتعديل المناعي بالفيتامين د.(38)

لذلك كان يجب استخدام مركبات فيتامين د بجرعات عالية لتعزيز المستويات النسيجية من الفيتامين د أو استخدام الفيتامين د بالترافق مع علاجات الروماتوئيد.

كمأأن الفيتامين د يحفز تموت الخلايا الزليلية (مما قد يحمي المفصل من التآكل في الروماتوئيد) ولكن فقط عند مشاركته مع TNFα (وهي ملاحظة مناقضة بسبب استخدامنا لمثبطات الTNFα في العلاج البيولوجي للروماتوئيد) (39).

كما أنه يثبط إنتاج البروستاغلاندينات والميتالوبروتيناز الحالة للمفصل من الخلايا الزليلية ولكن فقط بوجود IL-1β.

ومن هنا الاستنتاج أن تأثير الفيتامين د على الخلايا الزليلية وتموتها يكون فقط عندما تكون هناك حدثية التهابية جارية (40).

القسم العملي

The practical section

هدف البحث:

تحديد العلاقة مابين مستوى الفيتامين د بالمصل و فعالية التهاب المفاصل الروماتوئيدي لدى عينة من المرضى السوريين.

الفرضية البحثية :

يفترض البحث أن مستوى الفيتامين د بالمصل يتناسب عكسا مع فعالية المرض بالتهاب المفاصل الروماتوئيدي .

السؤال البحثي :

هل تتناسب مستويات الفيتامين د المصلية عكسا مع فعالية الداء الروماتوئيدي لدى المرضى السوريين ؟

المواد وطرائق الدراسة :

مكان الدراسة :

مشفى المواساة الجامعي ومشفى الأسد الجامعي بدمشق.

زمان الدراسة:

بدءا من 15 اذار 2017.

مدة الدراسة :

انتهت الدراسة عندما اكتمل حجم العينة.

تصميم الدراسة:

رقابية من النمط المستعرض.

العينة:

مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي المشخصين حسب معايير ACR/EULAR2010 المقبولين في المشفيين أو المراجعين للعيادات الخارجية .

حجم العينة:

تم حساب حجم العينة من موقع Raosoftوكانت 100 (50 مريضاً بحالة هجوع او فعالية خفيفة و50 مريضاً بحالة فعالية متوسطة أو شديدة) بمستوى فاصلة ثقة 95%.

معايير الاشتمال:

شملت الدراسة المرضى المشخصين التهاب مفاصل روماتويدي حسب معايير ACR/EULAR 2010(1) ولم يحققوا أيا من معايير الاستبعاد بعد أخذ موافقتهم المستنيرة على المشاركة بالدراسة.

معاير الاستبعاد :

الاشخاص الذين لديهم داء النسيج الضام المختلط أو أي مرض يؤثر على مستويات واستقلاب الفيتامين د من قصور كبدي أو كلوي(إذ تم شرح وظيفة كل من الكبد والكلية باصطناع الشكل

الفعال من الفيتامين دفي القسم النظري) أو أسواء الامتصاص أو الذين يتناولون أدوية تؤثر على استقلاب الفيتامين د مثل الفينيتوئين والفينوباربيتال والكاربامازبين و الايزونيازيد والريفامبيسين والتيوفللين(بسبب تأثيرهم على أنزيم CYP450وزيادة فعاليته التي تؤدي لاستقلاب الكالسيديول إلى مستقلب غير فعال للفيتامين دوقد تم شرح ذلك بالتفصيل في القسم النظري) و ومركبات الـ PTH(لما لها من تأثير على مستويات الفيتامين د في المصل حيث تم تفصيل ذلك بفقرة استقلاب الفيتامين د في القسم النظري) ويستبعد المرضى الذين رفضوا الدخول في الدراسة ولم يُستبعد المرضى الذين يتناولون مركبات الفيتامين د وذلك بسبب شيوع تناولها في مجتمعنا بشكل عام ومرضى الروماتوئيد بشكل خاص بالاضافة إلى أن الدراسة هي للمستويات المصلية للفيتامين د وفعالية المرض لحظة المراجعة بغض النظر عن التعويض السابق للفيتامين د كما أنه لم يتم استبعاد المرضى الذين يتناولون الستيروئيدات (لأن تأثيرات الستيروئيدات على مستوى الفيتامين د ماتزال غير مثبتة و محط جدل)(41)

<u>أدوات الدراسة:</u>

- معايير تصنيف الكلية الأمريكية للأمراض الروماتيزمية والجمعية الأوروبية للأمراض الروماتيزمية لالتهاب المفاصل الروماتوئيدي ACR/EULAR 2010(1).
- مشعر فعالية التهاب المفاصل الروماتوئيديDAS28-ESR.
- نتائج التحاليل المخبرية للفيتامين د .

الطرائق:

تم إدخال كل مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي المراجعين للعيادات بمشفيي المواساة والأسد الجامعيين أو المقبولين بالمشفى والذين تم تأكيد تشخيصهم حسب معايير ACR/EULAR 2010 وتم تحليل فيتامين د لكل مريض .

كما تم حساب فعالية المرض حسب DAS28-ESR وتقسيمهم الى مجموعتين رئيسيتين :

- *المجموعة الأولى:* ضمت المرضى الهاجعين وذوي الفعالية الخفيفة للمرض (بلحظة أخذ العينة) حيث:

DAS28-ESR أصغر من 2.6 يكون المرض هاجعاً.

DAS28-ESR بين 2.6 و3.2 فعالية خفيفة للمرض.

- *المجموعة الثانية*: ضمت المرضى الذين لديهم فعالية للمرض وتم تقسيمهم لمجموعتين: ذوي الفعالية المتوسطة وذوي الفعالية الشديدة (بلحظة أخذ العينة) حيث:

DAS28-ESR أكثر من 3.2 وحتى 5.1فعالية متوسطة.

DAS28-ESR أكثر من 5.1 فعالية شديدة للمرض.

وتمت مقارنة المجموعتين مع بعضهما واعتبرت المجموعة الأولى بمثابة شاهد للمجموعة الثانية.

القضايا الأخلاقية :

تـم أخـذ الموافقـة المسـتنيرة مـن كـل المرضـى وشـرح أن الموافقـة تعنـي التزويـد بالمعلومـات المتعلقـة بـالمرض مـع التأكيـد علـى سـرية المعلومـات وعـدم إجـراء أي استقصـاء غيـر ضـروري وعـدم إعطـاء أي دواء تجريبـي وعـدم حصـول المشـارك علـى أيـة تعويضـات ماليـة وأن رفـض المشـارك لـيس لـه أي تبعات والمشاركة ليست إلزامية وأن المشارك له حق الانسحاب متى شاء

التحليل الاحصائي :

تـم إدخـال هـذه البيانـات إلـى قاعـدة بيانـات حاسـوبية وتحليلهـا باسـتخدام برنـامج تحليـل إحصـائي (SPSS) واستخلصـت النتـائج علـى شـكل متوسـط حسـابي , انحـراف معيـاري مـع اعتبـارالمتغير ذي أهمية إحصائية عندما تكون قيمة مستوى الدلالة P أصغر من 0.05.

حيـث تـم حسـاب المتوسـط الحسـابي لقـيم الفيتـامين د للمجمـوعتين الرئيسـيتين السـابقتي الـذكر والمقارنة بينهما بواسطة اختبار:

U Mann–Whitney كمـا تـم تقسـيم المجمـوعتين الرئيسـيتين إلـى مجمـوعتين فـرعيتين لكـل واحـدة منهمـا تبعـا لمسـتوى فعاليـة المـرض وحسـاب المتوسـط الحسـابي للفيتـامين د لكـل مجموعـة منهـا علـى حدة والمقارنة بينهم بواسطة اختبار Kruskal– Wallis H.

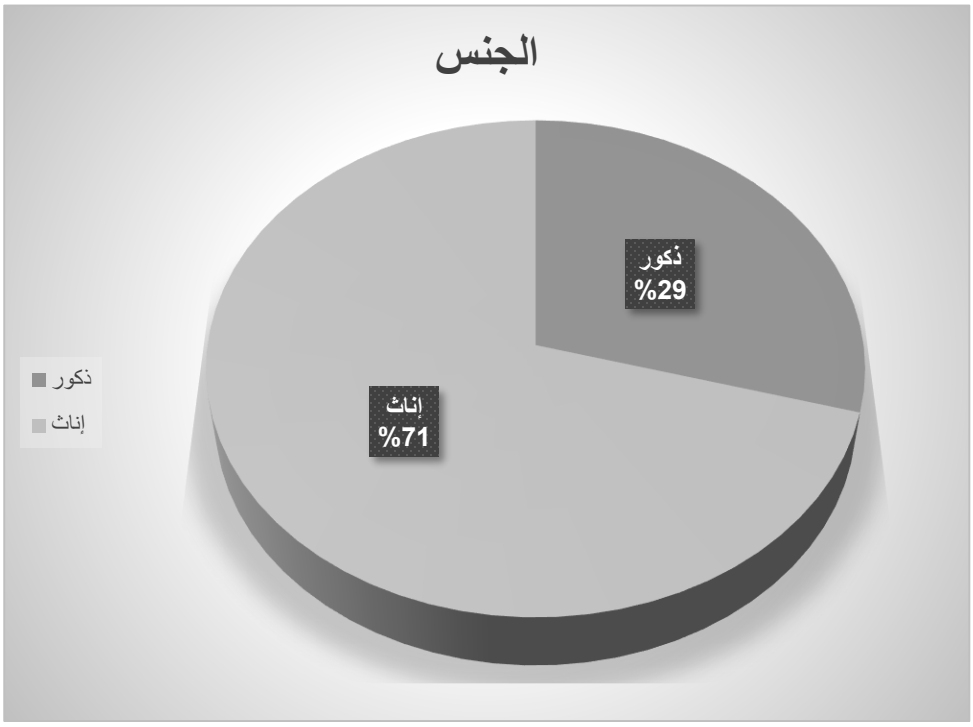
نتائج الدراسة

توزع العينة حسب الجنس

بلغت نسبة الذكور 29% من أصل عينة الدراسة بينما كانت النسبة الأكبر والنسبة المسيطرة للإناث 71% (كما هو موضح في الجدول رقم 1 والمخطط رقم 1)

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	29	%29
إناث	71	%71
المجموع	100	%100

الجدول رقم 1:توزع عينة البحث حسب الجنس



المخطط رقم 1: النسبة المئوية لتوزع عينة البحث وفقاً للجنس

توزع العينة حسب العمر

تراوحت الأعمارفي عينة البحث بين 22 سنة و 85 سنة والوسطي 51 سنة (هو واضح في الجدول رقم2)

العمر	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
	51 سنة	13 سنة و5 أشهر	22 سنة	85 سنة

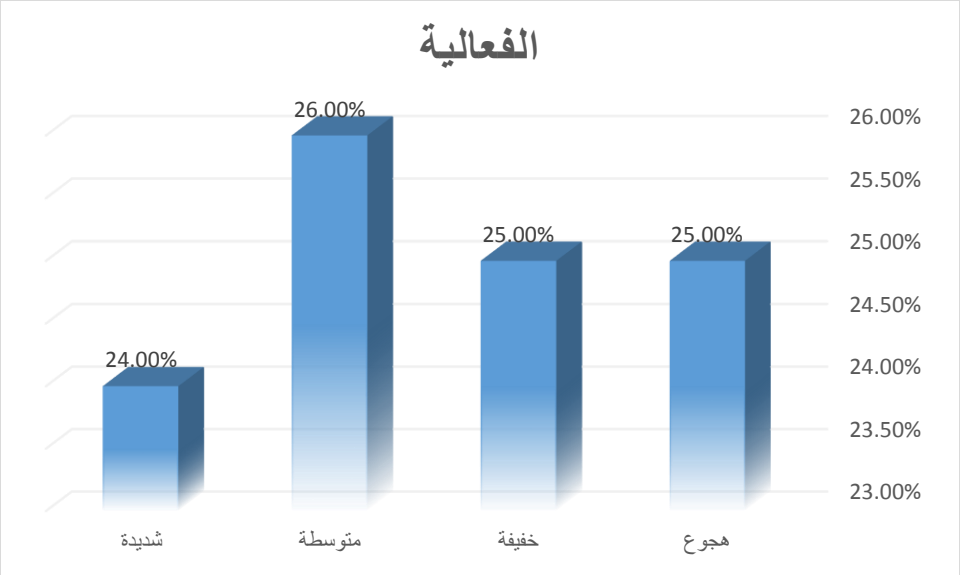
جدول رقم 2: توزع العينة وفقاً لعمر المريض

توزّع العينة بحسب فعالية المرض

كما هو موضح في الجدول رقم 3كان لدى 25% من المرضى هجوع تام و25% فعالية خفيفة للمرض أما المرضى ذوي الفعالية المتوسطة والشديدة فكانت النسب المئوية لهم 26%-24% على التوالي .

الفعالية	العدد	النسبة المئوية
هجوع	25	%25
خفيفة	25	%25
متوسطة	26	%26
شديدة	24	%24
المجموع	100	%100

جدول رقم3: توزع العينة حسب فعالية المرض



المخطط رقم 2:توزع العينة وفقاً لفعالية المرض

متوسط فيتامين د في عينة الدراسة

بلغ المتوسط الحسابي للفيتامين د في العينة المدروسة 22.96نانو غرام /مل إذ بلغت القيمة الدنيا 3نانو غرام/مل اما أعلى قيمة له فكانت 63 نانو غرام /مل (الجدول رقم 4)

فيتامين D	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
	22.96	13.47	3	63

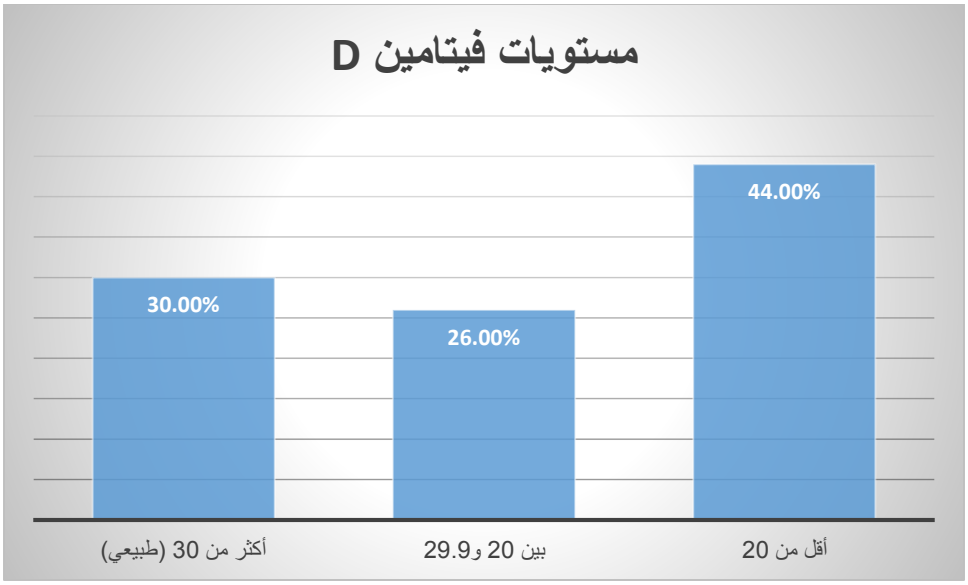
جدول رقم 4:متوسط الفيتامين د في عينة الدراسة

توزّع العينة بحسب مستويات فيتامين د.

كما هو واضح في الجدول رقم 5 والمخطط رقم 3 كان لدى 44% من المرضى عوز بالفيتامين د(أقل من 20 نانو غرام /مل) بينما 26% لديهم عدم كفاية بالفيتامين د (بين 20 و 29.9) بينما 30% من المرضى كانت مستويات الفيتامين د لديهم طبيعية .

مستويات فيتامين D	العدد	النسبة المئوية
أقل من 20	44	%44
بين 20 و29.9	26	%26
أكثر من 30 (طبيعي)	30	%30
المجموع	100	%100

جدول رقم5: توزع العينة حسب مستويات الفيتامين د



المخطط رقم 3: توزع العينة وفقاً لمستويات الفيتامين د

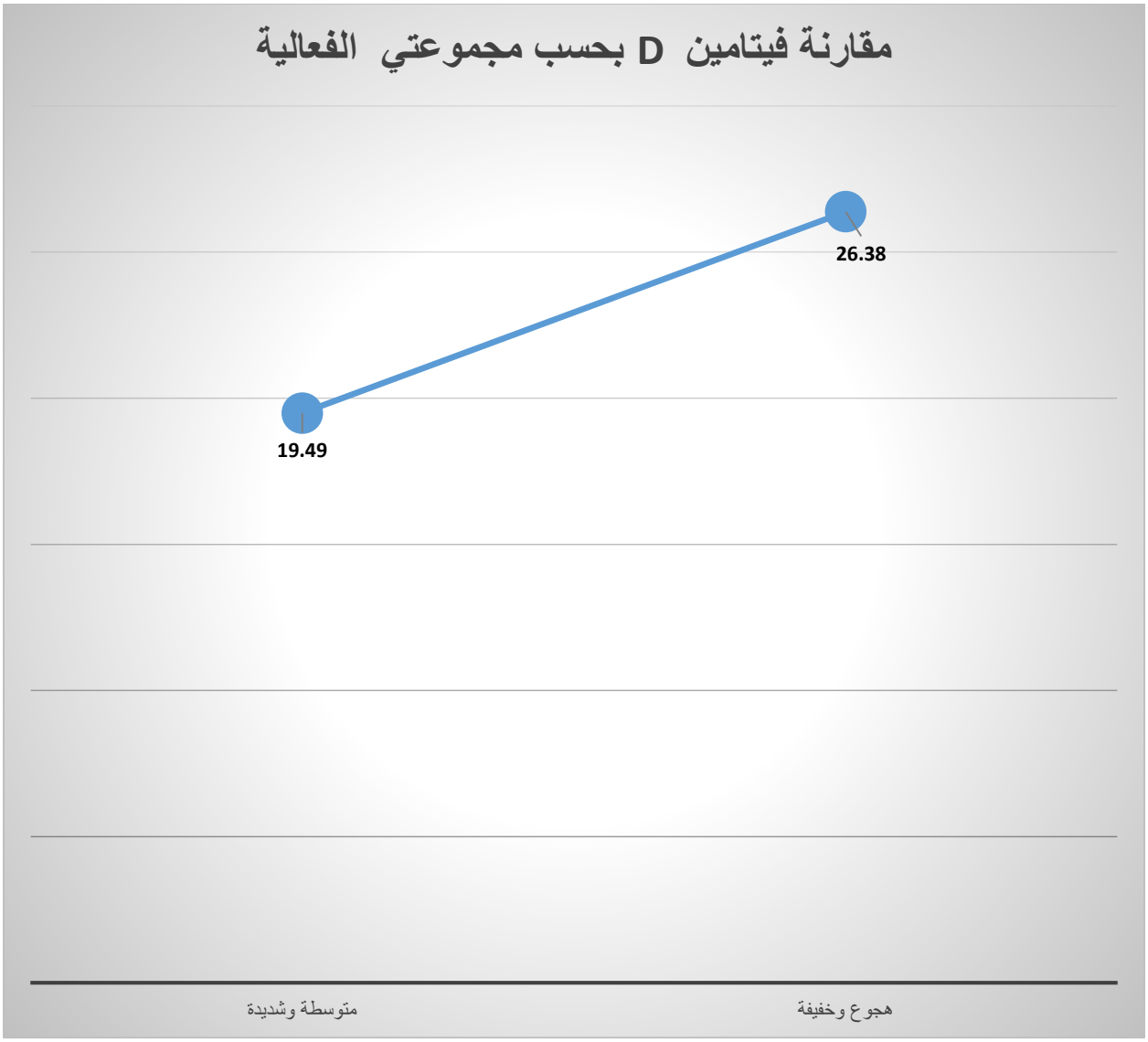
مقارنة قيمة فيتامين د بين مجموعتي الفعالية.

مقارنة فيتامين D بحسب الفعالية	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
هجوع وخفيفة	26.38	13.60	4.6	63
متوسطة وشديدة	19.49	12.68	3	55
يوجد فروق هامة ومعنوية بقيمة فيتامين D بحسب مجموعتي الدراسة			0.006	

جدول رقم 6: مقارنة الفيتامين د بين مجموعتي الفعالية

باستخدام اختبار الفروق Mann–Whitney U بحسب والناتجة عن اختبار الفروق بقيمة فيتامين د بين مجموعتي الفعالية (هجوع وخفيفة–متوسطة وشديدة) نتجت القيمة الاحتمالية المذكورة في الجدول السابق(جدول رقم 6)

(P–Value=0.006) وتدل على أنّ الفروق بقيمة فيتامين د واضحة وذات دلالة إحصائية هامة لان القيمة الاحتمالية أصغر من مستوى الدلالة (0.05) كما هو مذكور أعلاه في الجدول حيث بلغ متوسط قيمة فيتامين د في مجموعة الهجوع والفعالية الخفيفة (26.38) بينما كان متوسط قيمة فيتامين د في مجموعة الفعالية المتوسطة والشديدة (19.49).(مخطط رقم 4 يوضح الفروق بقيمة الفيتامين د بين مجموعتي الفعالية).



مخطط رقم 4: مقارنة الفيتامين د بين مجموعتي الفعالية

متوسط قيمة فيتامين د بحسب مستوى الفعالية.

الجدول7 والمخطط رقم 5 يوضحان قيم الفيتامين د بمجوعات الفعاليية المختلفة إذ بلغ المتوسط الحسابي للمرضى الهاجعين وذوي الفعالية الخفيفة والمتوسطة والشديدة على التوالي:

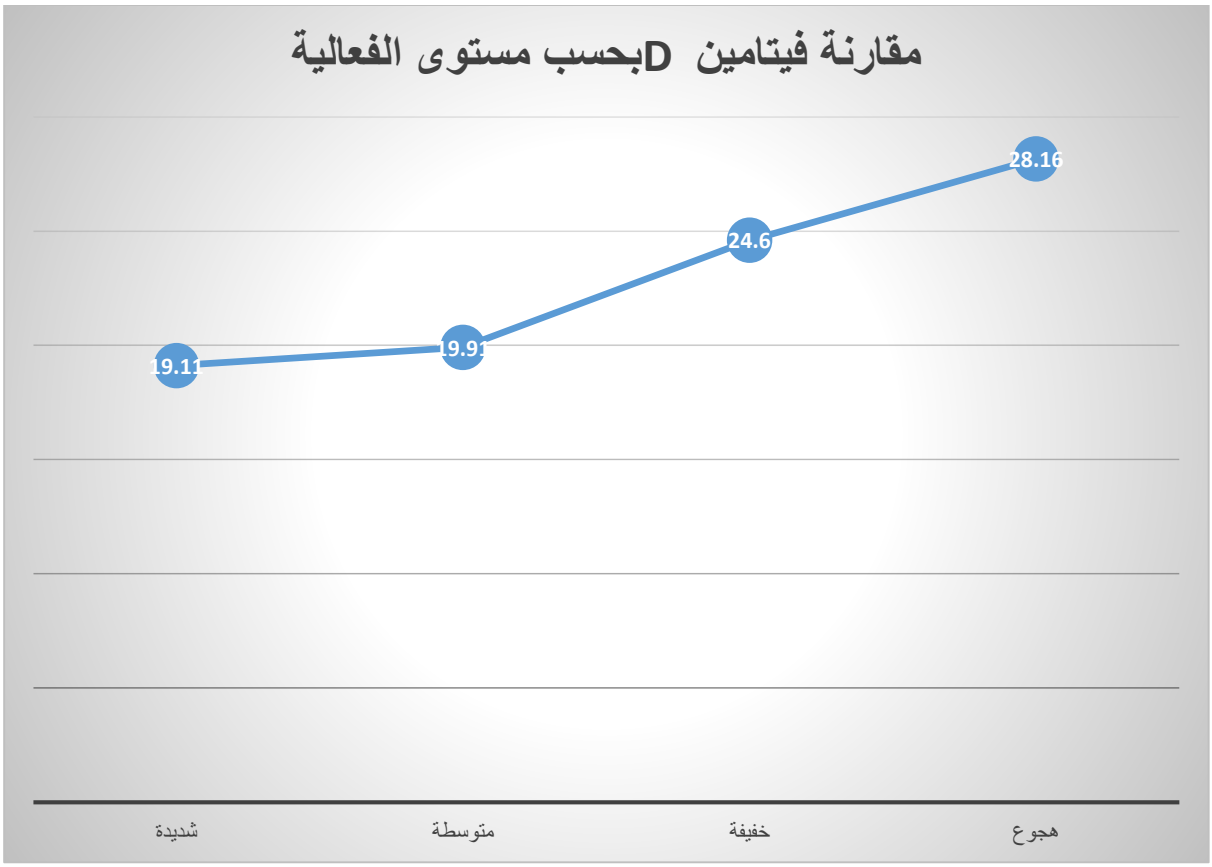
28,16و24,6و 19,91 و 19,11.

مقارنة فتامين D بحسب الفعالية	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
هجوع	28.16	13.3	8	60
خفيفة	24.60	13.93	4	63
متوسطة	19.91	13.5	3	55
شديدة	19.11	12.17	4	46

جدول رقم 9:متوسط قيمة الفيتامين د بحسب مستوى الفعالية

باختبار الفروق بقيمة فيتامين د بحسب مستويات الفعالية كانت النتيجة إيجابية أي يوجد فروق وذلك بحسب القيمة الاحتمالية الناتجة عن الاختبار (Kruskal–Wallis H) P–

(Value=0.043) فهي أصغر من مستوى الدلالة (0.05) أي الفروق بقيمة فيتامين د بحسب مستويات الفعالية هامة وواضحة وذات دلالة إحصائية.



مخطط رقم 5:مقارنة قيم الفيتامين د حسب مستوى الفعالية

دراسة العلاقة ما بين قيمة فيتامين د ومستوى الفعالية:

العلاقة بين قيمة فيتامين د وبين مستوى الفعالية لكل مريض كانت موجودة وذلك باستخدام الاختبار الاحصائي المناسب (اختبار سبيرمان4) وذلك بقيمة احتمالية (P-Value=0.005) أصغر من مستوى الدلالة (0.05) وبالتالي العلاقة موجودة وبالنسبة لنوع العلاقة فهي علاقة

سلبية عكسية (تناسب عكسي) وذلك بحسب قيمة معامل سبيرمان4 (−0.279) وهي قيمة سالبة بحسب تصنيف فئات معامل سبيرمان4.

مناقشة النتائج:

شمل البحث 100 مريض التهاب مفاصل روماتوئيدي 29%منهم ذكور و71% إناث بأعمار تتراوح مابين 22 و 85 سنة .

كان لدى 25% منهم هجوع و 25%فعالية خفيفة بينما كانت النسبة المئوية للمرضى ذوي الفعالية المتوسطة 26% والشديدة 24%

أما قيم الفيتامين د فتراوحت مابين 3 و 63 وبلغت وسطيا 22.9 نانو غرام/مل

وقد كان لدى30 % من العينة المدروسة قيما طبيعية للفيتامين د.(أي فيتامين د فوق 30)

بينما كانت لدى 26% منهم عدم كفاية (فيتامين د بين 20 و29.9)

أما 44% من المرضى فقد كان لديهم عوز بالفيتامين د (قيم فيتامين د تحت 20).

كما لوحظ أن المرضى الهاجعين والمرضى ذوي الفعالية الخفيفة لديهم قيم الفيتامين د أعلى من المرضى ذوي الفعالية المتوسطة والشديدة حيث كان وسطي قيمة الفيتامين د في المجموعة الأولى 26.3نانو غرام/مل بينما بلغ متوسط قيمته في المجموعة الثانية 19.4نانو غرام/مل وهذه النتائج كانت ذات دلالة إحصائية هامة إذ بلغت قيمة P−Value =0.006.

كما أن المقارنة بين مجموعات الفعالية كل على حدة (هجوع –خفيفة– متوسطة– شديدة) أظهرت نتيجة موافقة للنتيجة السابقة إذ أن المتوسط الحسابي لقيم الفيتامين د كان متناسبا عكسا مع الفعالية ,وهي بالترتيب (28.1 –24.6 – 19.9 – 19.1) وهي أيضا ذات دلالة إحصائية هامة إذ بلغت قيمة الـ P–Value=0.034.

مقارنة مع الدراسات العالمية:

تم نشر العديد من الدراسات العالمية حول الفيتامين د وعلاقته بالداء الروماتوئيدي و فعالية المرض وكانت النتائج متضاربة بهذا الخصوص.

إن من أقدم وأكبر الدراسات التي أجريت حول هذا الموضوع هي دراسة أمريكية ل Merlinoو زملائها نشرت بعام 2004 وشملت 29864 امرأة ليس لديهن داء روماتوئيدي وأعمارهن تراوحت بين 55–69 سنة تمت مراقبتهن على مدى 11 عاماً كما تم حساب الوارد اليومي من الفيتامين د لديهن وبناء على ذلك تم تقسيمهن لـ 3 مجموعات:

1. الوارد اليومي من الفيتامين د أقل من 221.4 وحدة دولية
2. الوارد اليومي بين 221.4 و467.6 وحدة دولية
3. الوارد اليومي 467.7 وحدة دولية فأكثر

حيث لوحظ تطور 152 حالة التهاب مفاصل روماتوئيدي لدى الجمهرة ,كما كان ملفتاً أنه كلما ازداد الوارد اليومي من الفيتامين د قلت احتمالية حدوث الداء الروماتوئيدي (42).

ومـن الدراسـات الأخـرى والتـي أظهـرت وجـود علاقـة مـا بـين الروماتوئيـد والفيتـامين د هـي دراسـة نشـرت بعـام 2018 جـرت علـى280 مـريض مـن الصـين لـديهم داء روماتوئيـدي بـين أيلـول 2015 وحتـى تشـرين الثـاني2016 حيـث وجـد أن مسـتويات الفيتـامين د كانـت منخفضـة بشـكل ملحـوظ لـدى مرضـى الروماتوئيـد (12.24± 6.68 نـانو غرام/مـل) مقارنـة بالشـواهد (21.08±7.14 نـانو غـرام /مـل) إذ بلغـت نسـبة عـوز الفيتـامين د لـدى مرضـى الروماتوئيـد 94.8% مقارنـة بالشـواهد الاصـحاء 52.1%.

كمـا لوحظـت قـيم منخفضـة مـن الفيتـامين د بشـكل ملحـوظ لـدى المرضـى ذوي الفعاليـة الشـديدة مقارنـة بمـن لـديهم فعاليـة خفيفـة لمتوسـطةللمرض حيـث كانـت مسـتوياته 8.1±3.64 و27±3.54 و30.84±2.67 نانو غرام/مل على التتالي للمرضى ذوي الفعالية الشديدة والمتوسطة والخفيفة .

وقـد لـوحظ أيضـا أن المرضـى الـذين لـديهم إيجابيـة Anti-ccp لـديهم مسـتويات فيتـامين د أخفـض من نظرائهم الذين لديهم Anti-ccp سلبي(43)

وهنـاك العديـد مـن الدراسـات الاخـرى العالميـة التـي نشـرت بهـذا الخصـوص وكانـت موافقـة لدراسـتنا نـذكر مثـالا أخيـرا عنهـا دراسـة نشـرت بـال2018شـملت 100 متطـوع مـن الهنـد 50 مـنهم مـريض روماتوئيـد و50 شـاهد وجـد أن84%مـن مرضـى الروماتوئيـد (42 مـريض) كانـت مسـتويات الفيتـامين د لديهم <30 نانو غرام /مل بينما فقط 34% (17شاهد) لديهم عوز.

وكـان متوسـط الفيتـامين د لـدى المرضـى21.05±10.02 مقارنـة بالشـواهد32.87±14.16نـانو غرام/مل وبهذه الدراسة كان عدد المرضى الهاجعين 6 (12%).

بينما ثلاثة مرضى لديهم فعالية خفيفة(6%) و 19 مريضاً(38%) لديهم فعالية متوسطة للمرض و22 مريض (44%) لديهم فعالية شديدة وكانت مستويات الفيتامين د لديهم 35.28±9 و 33.8±4.1 و 22.47±6.1 و 14.21±6.97 نانوغرام/مل على التوالي .

وبالمحصلة كانت مستويات الفيتامين د منخفضة بشكل ملحوظ عند مرضى الداء الروماتوئيدي مقارنة بالشواهد وكانت فعالية المرض متناسبة عكسا مع مستويات الفيتامين د (44)

أما الدراسات التي لم تجد علاقة مابين مستويات الفيتامين د والداء الروماتوئيدي وفعاليته فأيضا كانت عديدة نذكر منها:

الدراسة التي أجراها Baker وزملاؤه ونشرت بعام 2012 على 499 مريض روماتوئيد من أماكن مختلفة من العالم وامتدت من عام 2005 وحتى 2007 وبينت أنه لا علاقة للفيتامين د ومستوياته المصلية بفعالية الداء الروماتوئيدي أو المشعرات الالتهابية أو عدد المفاصل الممضة أو المتورمة أو الاستجابة العلاجية (45).

وهي نفس النتيجة التي خرج بها Packchotanon وزملاؤه بدراسة تايلاندية نشرت بعام 2013 على 439 مريض روماتوئيد وأظهرت أن لا علاقة لمستويات الفيتامين د بفعالية الداء الروماتوئيدي (46).

وبدراسة تداخلية أجراها Salesi بعام 2011 على 117 مريضاً ايرانياً قسموا عشوائيا لقسمين : أحدهما زود كل مريض ب50 ألف وحدة من الفيتامين د أسبوعيا والاخر تلقى المريض فيه علاج

placebo لـم تثبـت العلاقـة مـابين الفيتـامين د وفعاليـة الـداء الروماتوئيـدي أو ESR أو عـدد المفاصل المتورمة أو الممضة (47).

أجريـت العديـد مـن المراجعـات المنهجيـة حـول العلاقـة مـابين الفيتـامين د والـداء الروماتوئيـدي إلا أنهـا لـم تتوصـل بالنهايـة إلـى نتـائج حاسـمة وأوصـت باسـتمرار الدراسـة والبحـث حـول هـذا الموضـوع (16,48)

الخلاصة :

هنـاك علاقـة عكسـية مـابين مسـتويات الفيتـامين د المصـلية وفعاليـة الـداء الروماتوئيـدي فـي سـوريا حيث كلما نقص الفيتامين د ازدادت فعالية المرض وهذه النتيجة هامة إحصائيا.

محددات الدراسة :

- العينـة مـأخوذة فقـط مـن مشـفيين جـامعيين فـي دمشـق فهـي لا تمثـل بالضـرورة كـل المرضـى فـي سوريا
- نمط الدراسة

التوصيات:

- إجراء دراسة موسعة أكثر تشمل عدة مراكز بعدة محافظات سورية تتضمن عددا أكبر من المرضى
- إجراء دراسة تداخلية وذلك بتزويد المرضى بالفيتامين د ومراقبة التغير بفعالية المرض
- التأكيد على تزويد كل مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي بالحاجة اليومية من الفيتامين د وإعاضته بحال وجود عوز به وذلك بغرض التخفيف من فعالية المرض و تحسين المطاوعة على العلاج والتقليل قدر الامكان من جرعة الأدوية المعدلة لسير المرض (للتخفيف من تأثيراتها الجانبية و تقليل التكلفة المادية على المريض)

المراجع

References

1-.Imboden J ;Hellmann D; Stone J .Current diagnosis and treatment Rheumatology 3rd Edition **2013**:139-155.

2-Gary F;Ralph B; Sherine G; et al.Kelley and Firesteins Textbook of Rheumatology 10th Edition **2017**:1120-1168.

3-Mikulus TR ; Fay BT; Michaud K;et al : Associations of disease activity and treatments with mortality in men with Rheumatoid arthritis:results from the VARA registry.Rheumatology **2011**,50:101-109.

4-Dominick KL; Ahern FM; Gold CH;et al : Health related quality of life among older adults with arthritis. Health Qual Life Outcomes 2:5 **2004.**

5-Eberhardt K;Larsson BM;Nived K;et al:Work disability in Rheumatoid arthritis –development over 15 years and evaluation of predictive factors over time. J Rheumatol **2007**,34:481-487**.**

6-Choy E;Understanding the dynamics:pathways involved in the pathogenesis of Rheumatoid arthritis . Rheumatology **2012**:3-11.

7-Lain B;Mclnnes F;schett G: The pathogenesis of Rhematoid arthritis .The new England Journal Of Medicine **2019**:365-372.

8-Fauci A;Langford C;et al :Harrisons Rheumatology **2010**:82-86.

9-Lang TJ:Estrogen as an immunomodulator.Clin Immunol **2004**,113:224.

10-Inoue K;Inoue E;ImaiY; Female sex hormones ameliorate arthritis in SKG mice.Biochem Biophys Res Commun **2013**,434:740-745.

11-Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. Nat Rev Drug Discov **2003**;2:473_88.

12-Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet **2007**;370:1861_74.

13-Sharma P,et al .Novel cancer immunotherapy agents with survival benefit:recent successes and next steps.NatrevCancer **2011**.P:805-812

14.Anderson J ,Caplan L,Yazdani J, et al .Rheumatoid Arthritis Disease Activiy measures:American College of Rheumatology recommendation for use in clinical practice .Arthritis Care Res.**2012**:640-647

15-Zhang R;Naughton D:Vitamin D in health and disease:Current prospectives. Nutrition Journal **2010**:9-65

16-Stephanie R.Harrison; Danyang L; Louisa E;et al: Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis.Springer **2020**:58-75.

17-Pazirandeh S;Burns D:Overview of vitamin D. Uptodate **2019 .**

18-Terushkin V;Bender A ;Psaty EL;et al.Estimated equivalency of vitaminD production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes.J Am Acad Dermatol **2010.**

19-Van Dreil M;Koedam M;Buurman CJ;et al. Evidence that both 1 alpha,25-dihydroxyvitaminD3 and 24-hydroxylated D3 enhance human osteoblast differentiation and mineralization . J Cell Biochem **2006**:918-922.

20-Hewison M; Burke F; Evans KN;et al : Extra renal 25-hydroxyvitamin D3-1 alpha-hydroxylase in human health and disease.J Steroid Biochem Mol Biol **2007**:103-108-

21-Christakos S; Ajibade DV; Dhawan P;et al:Vitamin D:metabolism.Endocrinal Metab Clin North Am **2010**:243

22-Prie D;Friedlander G : Recioprocal control of 1,25-dihydroxyvitamin Dand FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. ClinJ Am Soc Nephrol**2010**:1717.

23-Liu S;Tang W;Zhou J;et al.Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D.J AmSoc Nephrol **2006**:1305.

24-Drezner M:Causes of vitamin D deficiency and resistance. Uptodate **2019**.

25-Sassi F; Tamone C ; D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone,

and Immunomodulator. Nutrients **2018**.100-114.

26-Dai, X.; Sayama, K.; Tohyama, M.;et al:. PPAR mediates innate immunity by regulating the 1_,25-dihydroxyvitamin D3 induced hBD-3 and cathelicidin in human keratinocytes. J. Dermatol. Sci. **2010**, 60, 179–186.

27-Shin, D.-M.; Yuk, J.-M.; Lee, H.-M, et al Mycobacterial lipoprotein activates autophagy via TLR2/1/CD14 and a functional vitamin D receptor signaling. Cell. Microbiol. **2010**, 12, 1648–1665.

28-Carvalho, J.T.G.; Schneider, M.; Cuppari, L:et al. Cholecalciferol decreases inflammation and improves vitamin D regulatory enzymes in lymphocytes in the uremic environment: A randomized controlled pilot

trial. PLoS ONE **2017**, 12.

29 Xie, Z.; Chen, J.; Zheng, C.;et al . 1,25-dihydroxyvitamin

D3 -induced dendritic cells suppress experimental autoimmune encephalomyelitis by increasing proportions of the regulatory lymphocytes and reducing T helper type 1 and type 17 cells. Immunology **2017**, 152, 414–424.

30-Fawaz, L.; Mrad, M.F.; Kazan, J.M.;,et al . Comparative effect of 25(OH)D3 and 1,25(OH)2D3 on Th17 cell differentiation. Clin. Immunol. **2016**, 166, 59–71

31-Sıklar, Z.; Karata¸s, D.; Do˘gu, ;et al:. Regulatory T cells and vitamin D status in children with chronic autoimmune thyroiditis. J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. **2016**, 8,276–281.

32-Unger,W.W.J.; Laban, S.; Kleijwegt, F.S;et al. Induction of Treg by monocyte-derived DC modulated by vitamin D3 or dexamethasone: Differential role for PD-L1. Eur. J. Immunol. **2009**, 39,3147–3159.

33-Song, G.G.; Bae, S.-C.; Lee, Y.H. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. Clin. Rheumatol. **2012**, 31, 1733–1739.

34-Dong, J.-Y.; Zhang, W.-G.; Chen, J.J.; Zhang, Z.-L.;et al . Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: A meta-analysis of observational studies. Nutrients **2013**, 5, 3551–3562

35-Gunasekar, P.; Swier, V.J.; Fleegel, J.P.;et al. Vitamin D and macrophage polarization in epicardial adipose tissue of atherosclerotic swine. PLoS ONE **2018**, 13.

36- Yin, K.; You, Y.; Swier, V.;et al . Vitamin D protects against atherosclerosis via regulation of cholesterol efflux and macrophage polarization in hypercholesterolemic swine. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. **2015**, 35, 2432–2442.

37-Rodriguez-Fernandez JL :Antigen presentation by dendritic cells in rheumatoid arthritis. Curr Top Med Chem**2013**

13:712–719

38-Jeffery LE, Henley P, Marium N, et al Decreased sensitivity to 1,25-dihydroxyvitamin D3 in T cells from the rheumatoid joint. J Autoimmun **2018** :88:50–60.

39-Jeffery LE, Qureshi OS, Gardner D, et al:Vitamin D antagonises the suppressive effect of inflammatory cytokines on CTLA-4 expression and regulatory function. PLoS ONE **2015** ..

40-G, Li Q, Miao D, Jin J :1, 25-dihydroxy-vitamin D3 with tumor necrosis factor-alpha protects against rheumatoid arthritis by promoting p53 acetylation-mediated apoptosis via Sirt1 in

synoviocytes. Cell Death Dis**2016**: 7:e2423

41-Robien K,Oppeneer S,Kelly J, et al.Drug vitamin D interactions:Asystematic Review of the Literature.Nutr Clin Pract.**2013**:194-208

42- Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study.Arthritis Rheum **2004**; 50:72–77

43-.Yang, L ؛ Hongyan, W. Impact of vitamin D deficiency on clinical parameters in treatment naïve rheumatoid arthritis patients.Zeitschrift für Rheumatologie .**2018** :22-30

44-Narendra M, Sumit Pal Singh C, Ravinder G, Anil 1, Sarabjot K.Assessment of Vitamin D in Rheumatid Arthritis and Its Correlation with Disease Activity. Journal of Natural Science, Biology and Medicine.**2018**: 33-42

45-.Baker JF, Baker DG, Toedter G, et al. Associations between vitamin D, disease activity, and clinical response to therapy in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol **2012**; 30:658–664

46-Pakchotanon R, Chaiamnuay S, Narongroeknawin P, et al. The association between serum vitamin D level and disease activity in Thai rheumatoid arthritis patients.International Journal of Rheumatic Diseases **2016**;19:355-361

47Salesi M, Farajzadegan Z. Efficacy of vitamin D in patients with active rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. Rheumatol Int **2011**; 32:2129 213

48-Bragazzi.N.L , Watad.A . Neumann.S,et al. Vitamin D and rheumatoid arthritis: an ongoing mystery. Wolters Kluwer Health**2017** :73-84

الملاحق

Annexes

ملحق (1)

استبيان لدراسة العلاقة بين مستويات الفيتامين د المصلية وفعالية المرض لدى مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي

الرقم :

الاسم:

العمر:

الجنس :

رقم بطاقة العيادة:

ESR:

: DAS28-ESR

فعالية المرض:

قيمة فيتامين د:

ملحق (2)

فيما يلي نموذج الموافقة الأخلاقية التي تم أخذها من المشاركين في الدراسة بعد قراءتها من قبلهم وشرحها جيداً لهم ومن ثم التوقيع عليها خطياً أو أخذ الموافقة الشفهية بحضور أحد الأهل وذلك للذين لا يجيدون القراءة والكتابة.

استمارة الموافقة المستنيرة على المشاركة ببحث العلاقة بين مستويات الفيتامين د وفعالية المرض لدى مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي

أنا الطبيبة نسرين الدهان ، طالبة الدارسات العليا في أمراض الجهاز الحركي في كلية الطب البشري جامعة دمشق

أنفّذ هذا البحث الذي يهدف إلى: دراسة العلاقة بين مستويات الفيتامين د وفعالية المرض عند مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي المراجعين لمستشفى الأسد الجامعي والمواساة ..

إنّ موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم , علماً بأنّ هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية، وأودّ أن أؤكد أنّ هذه المعلومات ستبقى سرّيّة لا يمكن لأحد الاطّلاع عليها، كما سيتمّ ترميز المشاركين والمشاركات وإعطائهم أرقام دون ذكر أسماء، كذلك أتعهّد بعدم اجراء أيّ استقصاء غير ضروريّ لحالة المريض و عدم إعطاء أيّ دواء تجريبيّ أو أيّ تداخل دوائيّ أو استقصائيّ من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أودّ أن أشير إلى أنّ المشارك لن يحصل على أيّة تعويضات أو أيّ مقابل مادّيّ، كما أنّ رفض المشاركة ليس له أيّة تبعات، وسينال حقّه من العناية الطبية اللازمة، و عليه فالمشاركة ليست إلزامية و لكم الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها، ولكم حقّ الانسحاب متى شئتم، فمن يرغب المشاركة فليسجّل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة.

الموافقة على المشاركة:

لقد تمت قراءة هذه الاستمارة، وأوافق طوعاً على اشتراكي في هذا البحث كمشارك، وأدرك أنّني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة، كما وأملك الحقّ في انسحابي في أيّ وقت أشاء، وأنّ ذلك لن يعرّضني لأي ضرر، وعليه أوقّع.

الرقم المتسلسل للمشارك :

الاسم والتوقيع (اختياري):

التاريخ: