



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الطب المخبري

العلاقة بين المتممة C3 والحوادث القلبية الوعائية لدى مرضى الداء الرثياني

**The relationship between complement c3 and cardiovascular
events in patients with rheumatoid arthritis**

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الطب المخبري بعنوان:

إعداد طالب الدراسات العليا:

د.نجم البني

مشرف مشارك:

أ.م.د. ماجد عبود

بإشراف:

م.د. فيحاء أبو فخر

2022-2023

تصريح

“أصرّح بأن البحث الموصوف في الرسالة بعنوان (العلاقة بين المتممة C3 والحوادث القلبية الوعائية

لدى مرضى الداء الرثياني) لا يحوي أي جزء أخذ بالكامل عن عمل آخر، أو أنجز للحصول على شهادة

أخرى في هذه الجامعة أو في جامعات أو معاهد تعليمية أخرى، وأن الأعمال والنتائج المذكورة كلها نتيجة

مجهودي الشخصي وبتوجيه من الأساتذة المشرفين، وأن أية معلومات أو نتائج أخرى ذكرت قد نسبت الى

مصادرها ومؤلفيها في النص وفي قائمة المراجع.”

شهادة المشرف

نشهد بأن العمل الموصوف فى هذه الرسالة، نتيجة عمل قام به المرشح.

تحت اشراف م.د فىحاء أبو فخر قسم الطب المخبرى - كلية الطب البشرى - جامعة دمشق.

والمشرف المشارك أ.م.د ماجد عبود قسم الباطنة/شعبة المفاصل - كلية الطب البشرى- جامعة دمشق.

المشرف المشارك:

المشرف:

قرار لجنة الحكم

شكر

أتوجه بأسمى كلمات الشكر والامتنان الى أستاذتي المشرفة م.د فيحاء أبو فخر على رعايتها العلمية الكريمة وقبولها الإشراف على هذا البحث، وتذليل الصعوبات العلمية والإدارية، وتصويب خطاي، والدعم المستمر في مراحل انجاز العمل كاملاً.

كما أتوجه بجزيل الشكر لأستاذي المشرف المشارك د. ماجد عبود الذي كان له دور كبير من خلال إبدائه للنصائح القيّمة التي ساهمت في توجيه البحث في المنحى الصحيح.

والشكر أيضاً لموصول لكل من الدكتور عدنان صالحة والدكتورة ندى أحمد الشمعة لدورهما الكبير في توفير الظروف الملائمة للتعامل مع المرضى بالإضافة لإغنائهم البحث بأرائهم القيمة.

ونهايةً كل الشكر والتقدير لكادر الأطباء المقيمين والممرضين والفنيين في كل المشافي التي قمت فيها بإجراء بحثي هذا.

الفهرس

IX	المخلص
X	قائمة الأشكال
XI	قائمة الجداول:
XII	قائمة المخططات:
XIII	قائمة الاختصارات:
	الباب الأول: الجزء النظري
2	الفصل الأول: الجزء التمهيدي
2	1. المقدمة
4	2. مشكلة البحث
4	3. تساؤلات البحث
4	4. الهدف من البحث
4	5. أهمية البحث
5	6. مبررات البحث
5	7. محدوديات البحث
6	8. الدراسات المرجعية
8	الفصل الثاني: الدراسة النظرية
8	1. التهاب المفاصل الرثياني (RA) Rheumatoid Arthritis
10	2. تقييم شدة الإصابة بالمرض باستخدام مؤشر DAS
12	3. عوامل الخطر المؤدية لالتهاب المفاصل الرثياني
12	3. 1 عوامل الخطر الوراثية

2. 3	عوامل الخطورة البيئية	13
3. 3	الجنس	16
4.	التهاب المفاصل الرثياني سلبي الأضداد	18
5.	الأضداد الذاتية في التهاب المفاصل الرثياني	18
1. 5	العامل الرثياني (RF) Rheumatoid factor	18
2. 5	أضداد الببتيد الحلقي المرتبط بالسيترولين Anti-citrullinated peptide antibodies	
(ACPs)		20
6.	الآلية المرضية في التهاب المفاصل الرثياني	21
7.	الاختلالات القلبية والوعائية لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني	25
8.	تطور عوامل الخطورة القلبية لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني	27
8. 1	عوامل الخطورة التقليدية	28
8. 2	اضطراب وظيفة الطبقة البطانة الوعائية	33
8. 3	الشدة التأكسدية Oxidative stress	33
8. 4	القصة العائلية والعوامل الوراثية	33
8. 5	تأثير العلاجات المستخدمة لدى مرضى الداء الرثياني على خطر أمراض القلب والشرابين	34
9.	نظام المتممة Complement System	38
9. 1	سبل تفعيل المتممة	38
9. 2	دور المتممة في التهاب المفاصل الرثياني	40
9. 3	العلاقة بين المتممة C3 والحوادث القلبية الوعائية	42
43	الباب الثاني: الجزء العملي	
44	الفصل الثالث	
1.	منهج البحث	44
2.	أدوات البحث	45
3.	استمارة البحث (الاستبيان)	47
4.	الموافقة المستنيرة	48
5.	خطة العمل بالبحث	49

1.5	أخذ العينات الدموية	49
5.2	التحاليل التي تم إجراؤها	50
5.3	معايرة بروتين المتممة C3	50
5.4	معايرة البروتين الارتكاسي-C	50
	الفصل الرابع: النتائج	51
1.	التحليل الوصفي للعينات المرضية ومقارنتها مع عينات الشاهد	51
2.	نتائج الدراسة الإحصائية التحليلية	53
2.1	دراسة العلاقة بين قيم المتممة C3 والإصابة بالتهاب المفاصل الرثياني:	53
2.2	دراسة العلاقة بين قيمة المتممة C3 وشدة نشاط المرض:	55
2.3	دراسة العلاقة بين قيم المتممة C3 والمشعرات المخبرية الأخرى لدى المرضى:	57
2.4	دراسة قيم المتممة C3 بالمقارنة مع العلاج المستخدم لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني ...	59
2.5	دراسة انتشار عوامل الخطورة القلبية بين المرضى والشواهد	61
2.6	العلاقة بين قيم المتممة C3 وخطورة الإصابة القلبية الوعائية لدى مرضى التهاب المفاصل	63
2.7	اختلاف قيم المتممة C3 لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني بحسب طبيعة الأمراض القلبية .	67
	الفصل الخامس: المناقشة	69
	علاقة بروتين المتممة C3 بالتهاب المفاصل الرثياني:	69
	علاقة بروتين المتممة C3 مع الحوادث القلبية الوعائية لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني:	74
	التوصيات	76
	المراجع	77

"الملخص"

الخلفية: لقد تبين مؤخراً دور المتممة C3 كجزء أساسي ومشترك في الآلية المناعية التي تؤدي لتطور كل من التهاب المفاصل الرثياني والإصابة بالأمراض القلبية الوعائية. حيث تعتبر الحوادث القلبية الوعائية من الاختلاطات الشائعة لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني، كما أنها تمثل السبب الأول للوفاة لديهم، وبالتالي تعتبر القدرة على ضبط هذه الاختلاطات والتنبؤ بها أمراً هاماً في تدبير المرضى.

الهدف: تحري العلاقة بين قيم المتممة C3 المصلية وخطورة الإصابة بالحوادث القلبية الوعائية لدى مرضى الداء الرثياني.

المواد والطرائق: قمنا بإجراء دراسة مقطعية مستعرضة ضمت 80 مريض مشخصين بالتهاب المفاصل الرثياني من المراجعين لمستشفى المواساة وابن النفيس في دمشق خلال العام 2023، بالإضافة الى 20 شاهد. جمعت بيانات المشاركين في الدراسة بواسطة استبيان، وتم فحص المرضى وتقييم حالتهم بمساعدة الأخصائيين، وأخذت عينات دموية لمعايرة تراكيز كل من بروتين المتممة C3 والسكر والدهون الثلاثية والكوليسترول الكلي والبروتينات الشحمية عالية الكثافة وال CRP.

النتائج: بلغت نسبة الإصابة بالتهاب المفاصل الرثياني لدى الذكور بالمقارنة مع الإناث حوالي 5/1 (13 ذكر / 67 أنثى)، كما أبدت قيم المتممة C3 المصلية ارتفاعاً لدى المرضى (M=154, SD= 38) بالمقارنة مع قيم الشاهد (M=123, SD=27). وظهر ارتباط قوي بين قيم المتممة C3 وشدة نشاط المرض وفق مؤشر DAS-28CRP.

وجدنا باستخدام مؤشر ASCVD أن نسبة خطورة الإصابة بحوادث قلبية وعائية لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني خلال عشر سنوات بلغت 28.8% في حين كانت هذه النسبة لدى عينة الشاهد 10% وعند دراسة العلاقة بين قيم الـ C3 ومؤشر الخطورة القلبية ASCVD لدى كل من عينة المرضى والشاهد تبين ازدياد قيم الـ C3 المصلية لدى المرضى ذوي الخطورة المرتفعة بالمقارنة مع مرضى التهاب المفاصل الرثياني ذوي الخطورة المنخفضة والأشخاص الغير مصابين بالتهاب المفاصل الرثياني.

كما وجدنا في دراستنا ارتباط بين قيم المتممة C3 المصلية وقيم الـ anti-CCP، ولم نجد ارتباط مهم بينها وبين قيم العامل الرثياني RF. ولم نلاحظ وجود اختلاف مهم بين قيم الـ C3 باختلاف العلاجات التي يتناولها المرضى.

الخلاصة: تترافق كل من الإصابة بالتهاب المفاصل الرثياني وازدياد شدة المرض بارتفاع قيم المتممة C3 المصلية، كما يدل ارتفاع هذه القيم على ازدياد خطورة الإصابة بالحوادث القلبية الوعائية لدى المرضى. وبالتالي يمكن اعتبار عيار بروتين المتممة C3 المصلي مؤشر هام لتقييم شدة المرض وخطورة الإصابة بحوادث قلبية وعائية لدى مرضى الداء الرثياني.

كلمات مفتاحية: نظام المتممة، بروتين المتممة C3، التهاب المفاصل الرثياني، الداء الرثياني، الحوادث القلبية الوعائية.

قائمة الأشكال

رقم الشكل	عنوان الشكل	رقم الصفحة
الشكل 1	الأذية المفصلية المرافقة لالتهاب المفاصل الرثياني	8
الشكل 2	واجهة موقع DAWN المستخدم في حساب مؤشر DAS-28	11
الشكل 3	العوامل المسببة لتطور التهاب المفاصل الرثياني	12
الشكل 4	مراحل تطور التهاب المفاصل الرثياني من الحالة السليمة وحتى الإصابة بالمرض	14
الشكل 5	دور كل من تلوث الهواء والنبات الجرثومي المعوي في تفعيل الاستجابة المناعية الذاتية المسببة لالتهاب المفاصل الرثياني.	17
الشكل 6	أضداد العامل الرثياني	19
الشكل 7	استبدال المحض الأميني الأرجنين بالحمض الأميني السيترولين بواسطة إنزيم PAD	20
الشكل 8	الآلية المناعية للإصابة بالتهاب المفاصل الرثياني	24
الشكل 9	الآلية الالتهابية المشتركة في تطور كل من التهاب المفاصل الرثياني والأمراض القلبية الوعائية	26
الشكل 10	العوامل المسببة لأذية البطانة والأوعية الدموية مما يسبب حدوث الأمراض القلبية الوعائية	27
الشكل 11	العلاقة العكسية بين قيم الشحميات وشدة الحثية الالتهابية لدى مرضى الداء الرثياني	29
الشكل 12	دور الالتهاب في كل من تصلب الوعائي والاضطرابات الخثارية والأمراض القلبية	33
الشكل 13	طرق تفعيل المتممة عبر كل من السبيل الكلاسيكي وسبيل اللكتين والسبيل البديل	40
الشكل 14	جهاز الكيمياء الآلي AMS Sat 450 ضمن مشفى التوليد الجامعي.	46
الشكل 15	الكواشف المستخدمة في دراستنا	47
الشكل 16	بعض العينات الدموية التي تم أخذها من كلا المرضى والشواهد ضمن أنابيب جافة	47

قائمة الجداول:

رقم الصفحة	عنوان الجدول	رقم الجدول
25	الاختلاطات القلبية المرافقة لالتهاب المفاصل الرثياني	الجدول 1
51	توزع المرضى والشواهد ضمن العينة وفقاً للجنس	الجدول 2
52	نتائج التحاليل المخبرية التي تم إجراؤها لكل من مجموعتي الشاهد والمرضى	الجدول 3
53	دراسة وصفية لقيم المتممة في مجموعتي المرضى والشاهد	الجدول 4
53	نتائج قيم اختبار independent sample t test لدراسة وجود فرق احصائي في قيم المتممة C3 بين عينة الشاهد والمرضى	الجدول 5
54	نتائج قيم اختبار independent sample t test لدراسة وجود فرق احصائي في قيم المتممة C3 بين الذكور والإناث في كل من مجموعتي الشاهد والمرضى.	الجدول 6
55	نتائج اختبار الارتباط لبيرسون بين كل من قيم المتممة C3 ومشعر نشاط المرض DAS-28	الجدول 7
57	نتائج اختبار الارتباط لبيرسون بين كل من قيم المتممة C3 وقيم الـ anti-CCP لدى المرضى	الجدول 8
58	نتائج اختبار الارتباط لبيرسون بين كل من قيم المتممة C3 وقيم الـ RF لدى المرضى.	الجدول 9
59	قيم المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لقيم الـ C3 بحسب الأدوية المستخدمة في العلاج	الجدول 10
60	نتائج قيم اختبار independent sample t test لدراسة وجود فرق احصائي في قيم مشعر كتلة الجسم بين عينة الشاهد والمرضى	الجدول 11
61	درجات خطورة الإصابة القلبية وفق مشعر ASCVD Risk Calculator	الجدول 12
61	توزع المرضى والشواهد ضمن دراستنا على مشعر ASCVD Risk Calculator	الجدول 13
62	نتيجة اختبار Mann-Whitney U	الجدول 14
64	دراسة وصفية لتوزع لقيم المتممة C3 ضمن مجموعات الخطورة	الجدول 15
64	نتيجة اختبار One-Way Anova	الجدول 16
65	مقارنة بين قيم المتممة C3 ومشعر الخطورة القلبية لدى مجموعات الشواهد والمرضى.	الجدول 17
67	دراسة وصفية لتوزع لقيم المتممة C3 لدى المرضى بحسب الحوادث القلبية التي أصيبوا بها	الجدول 18

قائمة المخططات:

رقم المخطط	عنوان المخطط	رقم الصفحة
المخطط 1	النسبة المئوية لتوزع الذكور والإناث في عينة المرضى	52
المخطط 2	مقارنة توزع المرضى والشواهد ضمن العينة وفقاً للعمر	53
المخطط 3	اختلاف قيم المتوسط الحسابي لقيم المتممة C3 لكل من عينة المرضى وعينة الشاهد	55
المخطط 4	توزع قيم المتممة C3 بالمقارنة مع قيم مؤشر نشاط المرض DAS-28	56
المخطط 5	منحنى ROC يبين قيم المتممة C3 وشدة نشاط المرض حسب مؤشر DAS-28 CRP	57
المخطط 6	ارتباط قيم المتممة C3 مع قيم الـ anti-CCP.	59
المخطط 7	المتوسط الحسابي لتراكيز المتممة C3 بحسب الأدوية المستخدمة في العلاج	61
المخطط 8	مقارنة توزع المرضى والشواهد ضمن العينة وفقاً لمؤشر كتلة الجسم	62
المخطط 9	توزع المرضى والشواهد ضمن دراستنا على مؤشر ASCVD Risk Calculator	64
المخطط 10	النسبة المئوية لتقسيم عينات المرضى والشواهد وفق مؤشر الخطورة القلبية.	65
المخطط 11	اختلاف توزع قيم المتممة C3 بين المرضى والشواهد وفقاً لخطورة الإصابة بحوادث قلبية وعائية.	68
المخطط 12	النسبة المئوية لتوزع المرضى بحسب الحوادث القلبية الوعائية التي أصيبوا بها	69
المخطط 13	المتوسط الحسابي لقيم المتممة C3 المصلية لدى المرضى بحسب الحوادث القلبية الوعائية التي أصيبوا بها	70

قائمة الاختصارات:

RA	Rheumatoid Arthritis	BMI	Body Mass Index
RF	Rheumatoid Factor	HDL	High Density Lipoprotein
ACPA	Anti-citrullinated peptide antibodies	DMARD	Disease-Modifying Antirheumatic Drugs
anti-CarP	Anti-Carbamylated Protein	MASP	Mannose-binding lectin-Associated Serine Proteases
DAS	Disease Activity Score	MAC	Membrane Attack Complex
CRP	C-Reactive Protein	MMP	Matrix Metalloproteinase
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate	RANKL	Receptor Activator of Nuclear factor-kB Ligand
SE	Shared Epitope	ROS	Reactive Oxygen Species
HLA	Human Leukocyte Antigen	VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
APCs	Antigen Presenting Cells	JAKs	Janus Kinases
TLRs	Toll-Like Receptors	CVD	Cardiovascular Disease
NLRs	Nod-Like Receptors	NSAIDs	Non-Steroidal anti-inflammatory Drugs
PTM	Post-Translational Modification	CIMT	Carotid artery Intima–Media Thickness
PAD	peptidylarginine deiminase	NLRP3	Nucleotide-binding domain, Leucine-rich-containing family, Pyrin domain-containing-3
CCP	Cyclic Citrullinated Peptide	ACR/EULAR	American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism
TNF	Tumor Necrosis Factor	FLS	fibroblast-like synoviocytes
IL	Interleukin		

الباب الأول

الفصل الأول

الجزء التمهيدي

1. المقدمة

يعرف التهاب المفاصل الرثياني¹ بأنه مرض مناعي ذاتي مزمن يصيب حوالي 0.5 - 1.0 % من السكان [1]، حيث يتميز بالتهاب مفاصل عديد متناظر يؤدي لأذية العظام والغضاريف المحيطة، بالإضافة لشيوع الاختلالات الجهازية خارج المفصالية مثل الاضطرابات الرئوية والقلبية الوعائية والتي تدل على سوء الإنذار [2].

ويعتبر مرضى التهاب المفاصل الرثياني من ذوي الخطورة العالية للإصابة بالاعتلالات القلبية الوعائية، حيث تشكل هذه الاعتلالات 39.6% من مجمل الوفيات لديهم [3]. كما أظهرت الدراسات ارتباط التهاب المفاصل الرثياني مع ازدياد خطورة الإصابة بالحوادث القلبية الوعائية بنسبة 48% بالمقارنة مع غير المصابين [4].

ورغم عدم المعرفة الكاملة للآلية المسببة لهذا الارتباط فقد أوضحت عدّة دراسات أنّ ارتباط الداء الرثياني مع الاعتلالات القلبية الوعائية يعود لوجود عوامل التهابية مشتركة بين المَرَضِينَ بالإضافة للبروتينات الناجمة عن استجابة الجهاز المناعي وازدياد الجهد التأكسدي وأذية الخلايا البطانية الوعائية والتبدلات في بنى ووظائف البروتينات الشحمية [5].

كما يتميز التهاب المفاصل الرثياني بانتشار متزايد لعوامل الخطورة ذاتها التي تشاهد في سياق الاذية القلبية الوعائية ومن ضمنها الداء السكري من النمط الثاني والسمنة وفرط التوتر الشرياني واضطراب الشحميات مقارنة بالجمهرة السليمة من الأشخاص [6].

¹ تم استخدام كل من المصطلحين التهاب المفاصل الرثياني أو الداء الرثياني وذلك للدلالة على نفس المرض.

في هذا الصدد أظهرت عوامل المتممة في الآونة الأخيرة أهمية كبيرة بسبب ارتباطها مع العديد من عوامل الخطورة القلبية الوعائية مثل المتلازمة الاستقلابية و السمنة وغيرها [7]، بالإضافة للدور الكبير الذي يلعبه بروتين المتممة C3 في الحديثة الالتهابية في الداء الرثياني، حيث قد أوضحت دراسة تمت مؤخراً أن بعض ألائل جينات الـ C3 تحرض فرط تفعيل المتممة التي تقود الى حديثة التهابية مزمنة في الجسم تكون أساس تطور المرض [8].

يتكون نظام المتممة من معقد من البروتينات وهو جزء أساسي من المناعة المتأصلة ويعمل كخط دفاع أولي من خلال تحريض الاستجابة الالتهابية بعد أن يقوم بطهي العوامل الممرضة والخلايا الميتة معتمداً على ثلاثة سبل هي: السبيل الكلاسيكي، السبيل البديل، سبيل الليكتين.

اقترحت دراسات حديثة ارتباط بروتينات المتممة مع العديد من عوامل الخطورة للمتلازمة الاستقلابية والتي تعد مشعر للتنبؤ بخطورة الإصابة بالأذيات القلبية الوعائية، ومن هذه العوامل نجد ارتفاع قيم سكر الدم الصيامي، ارتفاع قيم الشحوم الثلاثية، انخفاض قيمة HDL المصل، ارتفاع قيمة الضغط الشرياني، وزيادة مشعر كتلة الجسم BMI [11]. حيث تبين ارتفاع تراكيز المتممة C3 لدى من يعانون من المقاومة على الأنسولين والبدانة الجذعية وفرط التوتر الشرياني [9]، كما تمت الإشارة لدور ارتفاع الضغط في إنتاج وتفعيل بروتينات المتممة التي تسرع من أذية الأوعية الدموية والأذية القلبية والكلى [10]. وهذا يؤكد "كما أظهرت دراسة وبائية كبيرة" على الدور المهم للمتممة C3 كمشعر محتمل لإمكانية التنبؤ بالحوادث القلبية الوعائية.

وعلى عكس المتعارف عليه سابقاً بأن تراكيز المتممة لا تتغير لدى مرضى الداء الرثياني نجد أن الأبحاث المتزايدة في الآونة الأخيرة تشير لوجود ارتباط بينهما وبأن هذا الارتباط يتضح بوجود عوامل أخرى مرافقة مثل المتلازمة الاستقلابية والحوادث القلبية الوعائية [23].

وبالتالي سنهدف في بحثنا هذا الى دراسة وتحليل العلاقة بين مستويات المتممة C3 والحوادث القلبية الوعائية لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني.

2. مشكلة البحث:

تبلغ نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى السوريين 11% وذلك حسب دراسة أجريت عام 2015 [12]. وترتفع هذه النسبة الى 30% عند المصابين بالتهاب المفاصل الرثياني وفقاً لدراسة دولية شملت العديد من دول العالم [13]. حيث تفقد هذه المتلازمة الى تطور الآفات القلبية الوعائية التي تعتبر من أشيع الاختلالات المرافقة لمرضى الداء الرثياني وتزداد خطورة الإصابة بها لدى المرضى مقارنة مع غير المصابين، إضافة لكونها من أهم أسباب الوفاة أيضاً فهي تشكل كما ذكر سابقاً 39.6% من مجمل الوفيات لدى المصابين بالداء الرثياني [3,4].

3. تساؤلات البحث:

- 1- هل هناك علاقة بين قيم المتممة C3 والاصابة بالتهاب المفاصل الرثياني؟
- 2- هل هناك علاقة بين قيم الـ C3 والحوادث القلبية الوعائية لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني؟
- 3- هل يمكن استخدام قيم الـ C3 كمعشر لتقييم الإصابة بأمراض القلب والأوعية لدى مرضى الداء الرثياني؟

4. الهدف من البحث:

- 1- دراسة قيم المتممة C3 المصلية لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني.
- 2- دراسة تبدل هذه القيم وفقاً لشدة نشاط المرض والعلاج المتبع.
- 3- دراسة العلاقة بين قيم المتممة C3 المصلية والمشعرات المخبرية الأخرى لدى هؤلاء المرضى.
- 4- تحريّ تبدلات قيم المتممة C3 المصلية عند المرضى وعلاقتها بعوامل الخطورة القلبية الوعائية.

5. أهمية البحث:

ماتزال أمراض القلب والأوعية المسبب الأول للوفيات حول العالم، كما تزداد نسبتها بين مرضى الداء الرثياني، وبالتالي فهي من أكثر المواضيع دراسةً كونها خطر يهدد الصحة العامة. وتظهر أهمية دراستنا نظراً للدور الهام الذي يلعبه

نظام المتممة في تطور كل من الداء الرثياني والأمراض القلبية الوعائية، وتزايد الدراسات التي تبحث في أهمية الدور العلاجي للأدوية المثبطة للمتممة لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني [14].

إن البحث عن علاقة قيم بروتين المتممة C3 المصلية وتطور الحوادث القلبية الوعائية لدى مرضى الداء الرثياني، يركز على كون الـ C3 نقطة الوصل بين سبل تفعيل المتممة الثلاثة، بالإضافة للكلفة المنخفضة نسبياً لاختبار عيار الـ C3 المصلي وسهولة إجراؤه، مما يتيح المجال لانتشاره بشكل واسع وبالتالي إمكانية استخدامه كمشعر خطورة للأمراض القلبية المرتبطة بالداء الرثياني.

6. مبررات البحث:

تزايدت في الآونة الأخيرة الدراسات التي تتناول أثر المتممة على العديد من الأمراض ومنها أمراض المناعة الذاتية مثل التهاب المفاصل الرثياني، إضافة لعوامل خطورة المتلازمة الاستقلابية التي تقود لتطور الأمراض القلبية الوعائية، حيث أوضحت هذه الدراسات دور المتممة المهم في تطور كل من الأمراض السابقة [21],[23],[24].

وبسبب ازدياد نسبة الإصابة بالمتلازمة الاستقلابية والأمراض القلبية الوعائية لدى المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الرثياني مقارنة مع غير المصابين، فإن تبدلات قيم المتممة تبعاً لعوامل الخطورة القلبية والمتلازمة الاستقلابية ستصبح أكثر وضوحاً ودلالة لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني.

7. محدوديات البحث:

- لم نتمكن في دراستنا من إجراء كافة الاختبارات التي تتحرى المتممة مثل المستقلب الفعّال للـ C3 وهو الـ C3a. كما أننا لم نتمكن من إجراء كل من اختباري الـ Anti-CCP والـ RF لمرضى الداء الرثياني، حيث قمنا بالاستعانة بنتائج المرضى الموجودة في الأضابير والمجراة سابقاً. وذلك بسبب الكلفة المرتفعة لهذه الاختبارات.

- أعداد مجموعة الشاهد كانت قليلة نسبياً.
- معظم المرضى في هذه الدراسة يخضعون لأنواع مختلفة من العلاجات، وفترات زمنية مختلفة.

8. الدراسات المرجعية:

1. Complement component C3 as biomarker of disease activity and cardiometabolic risk factor in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. (Arias de la Rosa, 2020) (Spain) [15].

اعتمد البحث على دراسة قيم تركيز المتممة C3 المصلية ومقارنتها مع عوامل الخطورة والأمراض القلبية الوعائية لدى المرضى المصابين بمجموعة من الأمراض الرثوية، حيث ضمت الدراسة 200 مريض مصاب بالتهاب المفاصل الرثياني، 80 مريض مصاب بالتهاب المفاصل الصدفي، و150 مريض مصاب بالتهاب الفقار المقسط، بالإضافة إلى 100 شاهد سليم.

وخلصت الدراسة للإشارة إلى أهمية استخدام عيار المتممة C3 كمعيار لتقييم خطورة الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية لدى هؤلاء المرضى.

2. Classical pathway of the Complement system relates to subclinical Atheromatosis in patients with Rheumatoid Arthritis. (Gonzalez, M., 2022) (Spain) [16].

هي دراسة مقطعية عرضية شملت 430 مريض مصاب بالتهاب المفاصل الرثياني.

هدفت هذه الدراسة إلى تقييم مستويات عدد من بروتينات المتممة المصلية المرتبطة بالسبيل الكلاسيكي عند مرضى التهاب المفاصل الرثياني وهي الـ C3 والـ C4 ومثبط الـ C1، حيث خلصت إلى إثبات وجود علاقة بين القيم المصلية لبروتينات المتممة مع شدة نشاط المرض بالإضافة لارتباط قيم هذه البروتينات مع عوامل الخطورة القلبية الوعائية التقليدية وتصلب الأوعية الإكليلية تحت السريري المرافق للمرض. كما اقترحت وجود دور الأدوية المثبطة للمتممة في ضبط شدة المرض والأمراض القلبية الوعائية المرافقة.

3. C3 Gene Functional Polymorphisms and C3 Serum Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis. (Leia Sena, 2020) (Brazil) [8].

دراسة مقطعية عرضية ضمت 156 مريض و 270 شاهد، هدفت الى تحري تأثير تعدد الأشكال الوظيفي لمورثات بروتين المتممة C3 على القيم المصلية لـ C3 لدى مرضى الداء الرثياني. حيث تبين وجود ارتباط كبير بين بعض المورثات المدروسة ومستويات الـ C3 المصلية لدى المرضى، ما يشير الى دور هذه المورثات في حدوث الداء الرثياني.

4. Serum complement C3 strongly correlates with whole-body insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. (Francesco Ursini, 2017) [17].

كان الهدف من هذه الدراسة تقييم العلاقة بين العوامل الالتهابية والحساسية على الانسولين لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني حيث خلصت الى وجود ارتباط قوي بينهما بحساسية تقدر ب 67% ونوعية وصلت لـ 79%.

5. Distinct associations of complement C3a and its precursor C3 with atherosclerosis and cardiovascular disease. (Elisabeth Hertle, 2014) (Netherlands) [18].

دراسة مقطعية عرضية، تم فيها تحري العلاقة بين المتممة C3a و C3 مع التصلب الوعائي والأمراض القلبية الوعائية، حيث تبين وجود ارتباط بين الـ C3a وسماكة البطانة الوعائية الإكليلية (carotid artery intima-media thickness) (cIMT) في حين لم يلاحظ وجود هذا الارتباط مع C3.

كما تمت الإشارة الى دور الـ C3a في تعزيز التصلب الوعائي وزيادة شدة الأمراض القلبية الوعائية لدى المدخنين بالرغم من وجود حدثيات التهابية منخفضة الشدة. بينما لوحظ ارتباط الـ C3 مع الأمراض القلبية الوعائية لدى المدخنين بشدة وفي حالة الالتهاب الشديد.

الفصل الثاني

الدراسة النظرية

1. التهاب المفاصل الرثياني (RA) Rheumatoid Arthritis

هو مرض جهازى مناعى ذاتى مزمن يؤثر بشكل رئيسى على الغشاء الزليل للمفاصل، ويتميز بارتشاح الخلايا المناعية ضمن المفصل [19]. يتأثر به حوالي 0.5-1% من سكان العالم [20]، وتكون الإصابة أكثر شيوعاً لدى النساء منها لدى الرجال بنسبة 1:4 وتزداد عند كبار السن [19،20].

تتضمن الأعراض الرئيسية لالتهاب المفاصل الرثياني الألم وتورم المفاصل والتصلب، يليها تخرب الغضروف والعظم مما يؤدي إلى فقدان وظيفة المفصل [21]. وبالإضافة للأذية المفصالية يمكن أن تتأثر أعضاء أخرى مثل الأوعية الدموية والكلى والقلب والرئتين والكبد. كما يمكن أن يسبب التهاب المفاصل الرثياني الشعور بالتعب والإرهاق وفقدان الوزن [22].

الشكل-1 الأذية المفصالية المرافقة لالتهاب المفاصل الرثياني



تظهر الصورة على اليمين تورم المفاصل المرافق للمرض، في حين تظهر الصورة على اليسار التشوه المفصلي في المراحل المتقدمة

تم اكتشاف العديد من الأضداد المناعية الذاتية التي لها دور في التهاب المفاصل الرثياني اعتماداً على المستضدات التي ترتبط بها هذه الأضداد. من بينها العامل الرثياني (RF) وأضداد الببتيد الحلقي المرتبط بالستروولين (ACPA) ،

والتي تستخدم حالياً كواسمات حيوية للتشخيص، والتي تقسم التهاب المفاصل الرثياني الى نمطين هما النمط سلبي و النمط إيجابي المصل، بالإضافة لأضداد البروتين المرتبط بالكارباميل (anti-CarP).

تتواجد هذه الأضداد الذاتية بشكل رئيسي في المصل والسائل المفصلي لدى المرضى [23]، حيث تشكل معقدات مناعية ضمن المفاصل، ما يؤدي إلى جذب الخلايا المناعية من خلال تفعيل بروتينات المتممة أو التنشيط المباشر للخلايا المناعية وبالتالي إفراز الجاذبات الكيميائية والسايوتوكينات الالتهابية [24] والتي تزيد من الاستجابة المناعية وتسهم في حدوث الالتهاب المزمن وتخريب المفصل.

وقد تبين أن حساسية العامل الرثياني RF وأضداد الببتيد الحلقي المرتبط بالسترولين ACPAs لدى مرضى الداء الرثياني متشابهة، ومع ذلك فإن ACPAs أكثر نوعية من RF عند مقارنتها بالأشخاص الأصحاء [25]. أي أن كشف هذه الأضداد يوجه لتشخيص التهاب المفاصل الرثياني لدى مرضى التهابات المفاصل غير المحددة، بالإضافة إلى دورها في تقييم شدة تطور وإنذار المرض على مر الزمن [26].

يعتمد حالياً في تشخيص التهاب المفاصل الرثياني على المعايير التي وضعتها الجمعية الأمريكية لأمراض المفاصل والرابطة الأوروبية لأمراض المفاصل عام 2010 لتصنيف مرض التهاب المفاصل الرثياني (2010 ACR/EULAR criteria) والتي تتضمن تقيماً لتورم المفاصل، بالإضافة لعدد من المشعرات الالتهابية مثل سرعة تنقل كريات الدم الحمراء ESR والبروتين C-الارتكاسي CRP، ومدة الأعراض، والمصلبيات (الأضداد الذاتية RF و ACPA). حيث يحصل المريض بناءً على هذا التقييم على عدد من النقاط التي تشخص إذا ما كان مصاباً بالتهاب المفاصل الرثياني أم غير مصاب [27].

ويتم ذلك وفق الآتي:

1. إصابة 2-10 مفاصل كبيرة (نقطة واحدة).
2. إصابة 1-3 مفاصل صغيرة ($\pm$ المفاصل الكبيرة) (نقطتان).
3. إصابة 4-10 مفاصل صغيرة ($\pm$ المفاصل الكبيرة) (3 نقاط).
4. $10 <$ مفاصل ($\leq$ مفصل صغير + أي مفصل آخر) (5 نقاط).

5. RF سلبى و ACPA سلبى (0 نقطة).
 6. RF إيجابية منخفضة و/أو $ACPA \geq 3 \times$ القيمة العليا الطبيعية للمخبر الذي تمت فيه المعايرة (نقطتان).
 7. RF إيجابية مرتفعة و/أو $ACPA \leq 3 \times$ القيمة العليا الطبيعية للمخبر الذي تمت فيه المعايرة (3 نقاط).
 8. ارتفاع في قيم الـ ESR و/أو CRP (نقطة واحدة).
 9. قيم ESR و CRP طبيعية (0 نقطة).
 10. في حال الألم، تورم، واحمرار المفصل ≤ 6 أسابيع (نقطة واحدة).
- تشخص الإصابة بالتهاب المفاصل الرثياني إذا حصل المريض على ≤ 6 نقاط.

2. تقييم شدة الإصابة بالمرض باستخدام مشعر DAS (Disease Activity Score):

تم تطوير مشعر DAS في البداية لمقارنة نتائج التجارب السريرية لأدوية الداء الرثياني، ولكنه يستخدم الآن كمؤشر عام لتقييم شدة نشاط المرض، ويمكن من خلاله تتبع التبدل في هذه الشدة على مر الزمن.

كما تم تبسيط معايير هذا المشعر بشكل ملحوظ حيث يتطلب الآن 28 مفصلاً فقط لتقييم شدة المرض بينما كان سابقاً بحاجة لفحص 44 مفصلاً [28].

يأخذ مشعر DAS-28 (النسخة الأكثر استخداماً من DAS) في الاعتبار التقييم الشامل لنشاط المرض من قبل المريض والطبيب (على مدار الـ 48 ساعة الماضية)، وعدد المفاصل المتورمة والمؤلمة (من بين 28 مفصلاً)، ومشعرات الطور الحاد، حيث يستخدم عادة البروتين الارتكاسي-C (CRP)، ولكن يمكن استبداله بمعدل سرعة تنقل الكريات الحمراء (ESR). ويتم حساب قيمة DAS-28 بواسطة الحاسوب أو تطبيقات الهواتف الذكية لأنه ليس مجرد مجموع بسيط [29] كما يوضح الشكل-1.

يقيس DAS-28 نشاط المرض على مقياس من 0 إلى 10 ووفقاً له يُصنّف المرض لما يلي:

- مرض نشط جداً إذا كان $DAS-28 < 5,1$.

- مرض نشط إذا كان DAS-28 بين 3,2 و 5,1 .

- مرض منخفض النشاط إذا كان DAS-28 بين 2,6 و 3,2 .

- مرض مستقر إذا كان DAS-28 > 2.6 .

يمكن أيضاً استخدام قيم الـ DAS لتصنيف المرضى وفقاً لاستجابتهم للعلاج، حيث يُشير التغيير بقيمة المشعر بمقدار 0.6 على الأقل الى استجابة المريض. وبالتالي تمت التوصية مؤخراً باعتماد هذا المشعر في الخطة العلاجية.

ومن الواجب أن يؤخذ بعين الاعتبار احتمال وجود تباين بين قيم الـ DAS لدى المرضى باختلاف الطبيب المشرف على الحالة، حيث من الممكن أن يقيّم الأطباء تورم المفاصل بدرجات مختلفة. كما لا يدخل تقييم القدمين ضمن مشعر الـ DAS-28، فقد لا تكون آلام المفاصل في القدم مرتبطة بنشاط الداء الرثياني (نظراً لأننا نمشي على قدمينا). ومع ذلك يجب مراعاة تقييم القدمين ضمن إطار المرض بصورة عامة، والنظر في شكاوى القدم لدى المريض والتعامل معها بشكل مناسب [30].

الشكل-2 واجهة موقع DAWN. الذي يعتبر الأشيع في حساب قيمة مشعر DAS-28

DASwww.4s-dawn.com/DAS28/

Joint Scores

Tender:

Swollen:

To enter joint scores, I prefer to:

☒ Use Mannequin

☐ Type totals

Additional Measures

☒ ESR:
mm/hr

☐ CRP:
mg/l

☒ Patient Global Health:
mm

0 - Best Worst - 100

DAS28

Tender Joints

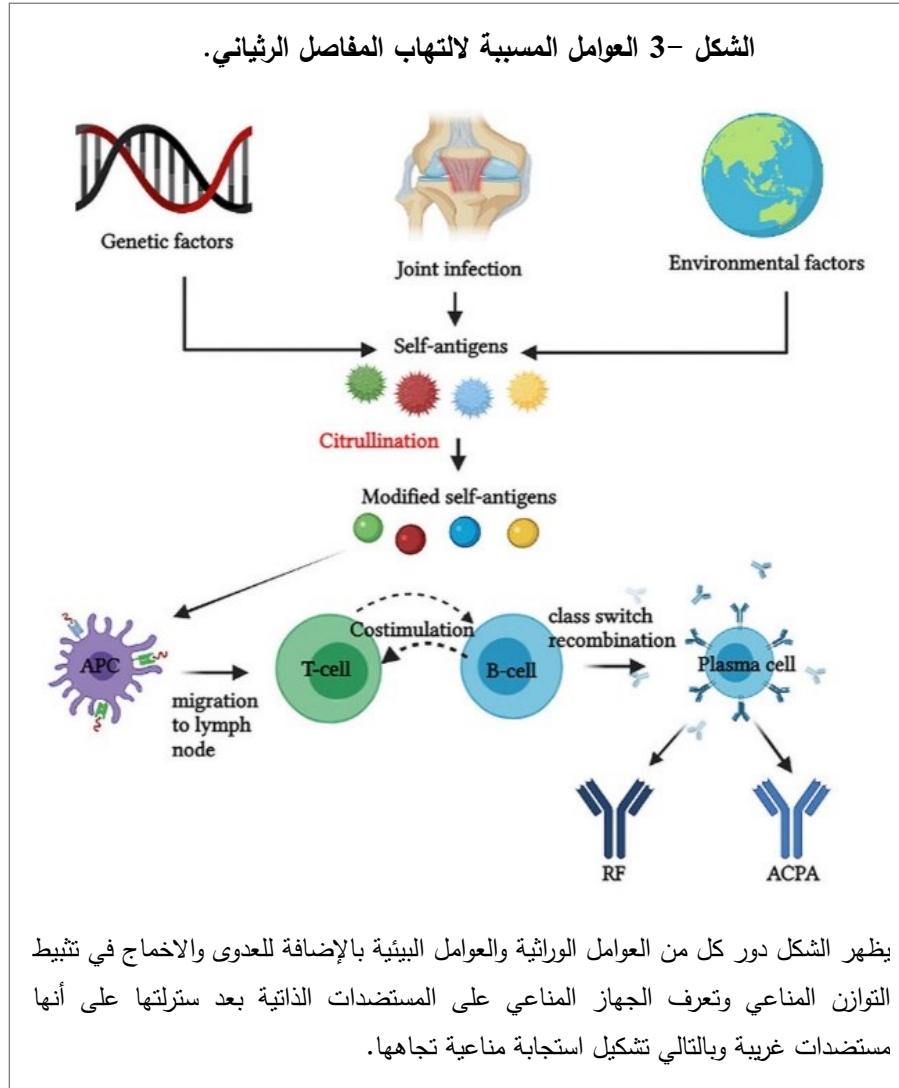
Swollen Joints

Click affected joints

Clear all

Clear all

3. عوامل الخطر المؤدية لالتهاب المفاصل الرثياني:



3. 1 عوامل الخطر الوراثية:

تسهم العوامل الوراثية بنسبة 60% من خطر الإصابة بمرض التهاب المفاصل الرثياني [31]. ويعتبر الأليل

HLA-DRB1 ذو الحاتمة المشتركة (Shared Epitope (SE) (المرمزة لسلسلة مكونة من خمس حموض أمينية

في المواقع 70-74) أهم عامل خطر لمرض التهاب المفاصل الرثياني إيجابي الـ ACPA.

يكون الخطر أعلى بمقدار 4 أضعاف لدى الأشخاص الذين يحملون أليل SE فردي وبمقدار 8 أضعاف لدى الأشخاص الذين يحملون أليلين SE مقارنةً بالأفراد الذين لا يحملون هذه الأليلات [32]. كما يمكن أن يكون للأليل HLA-DRB1*13 دور في الوقاية من الإصابة بالمرض [33]. وبالإضافة إلى المواقع المورثية لـ HLA، تم اكتشاف العديد من المواقع غير HLA التي تسهم في التطور المورثي لمرض التهاب المفاصل الرثياني إيجابي ACPA أشهرها هي المورثة المسؤولة عن فوسفاتاز التيروسين البروتينية N22 (PTPN22) [34]. وفيما يتعلق بالتهاب المفاصل الرثياني سلبي ACPA، فقد تم العثور على مزيد من أليلات HLA-DR3 مقارنةً بالأشخاص الأصحاء [35]، وتبين أن HLA-DR3 مرتبط بمرض التهاب المفاصل الرثياني سلبي الـ ACPA وإيجابي الـ anti-CarP [36].

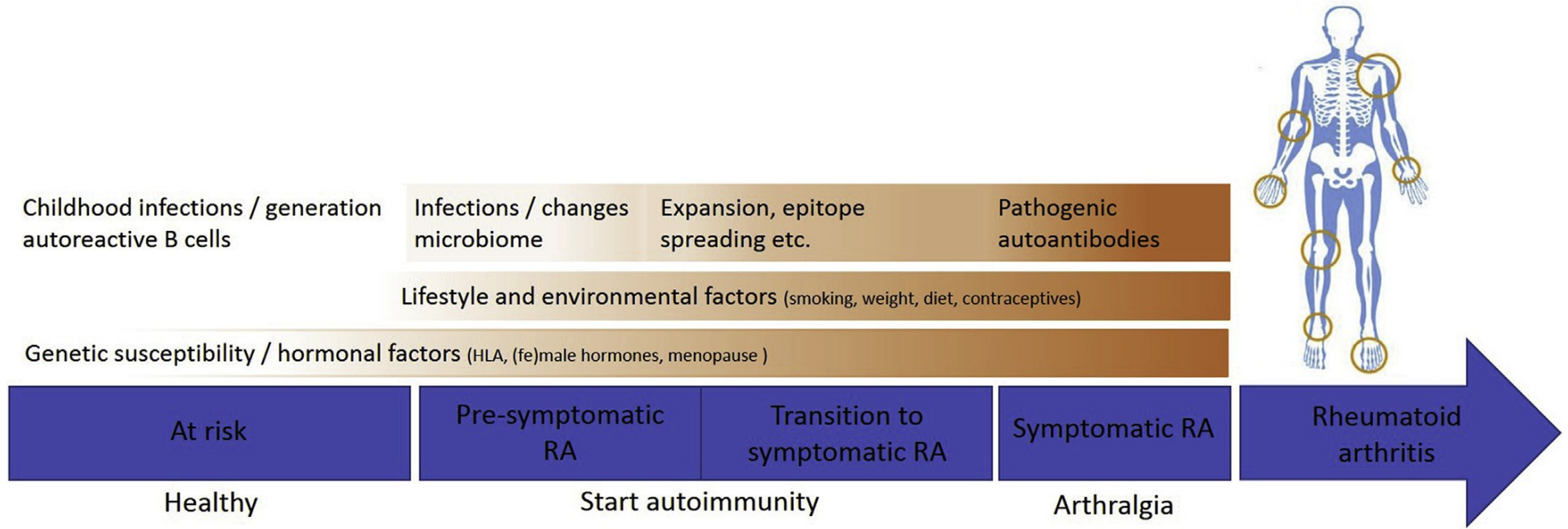
ومع ذلك فمن غير المعروف بشكل عام ما إذا كانت مورثة HLA نفسها أو المورثات الأخرى المرتبطة بهذا الموضع من الدنا (locus) هي المسؤولة عن تطور الإصابة بالمرض. وبالتالي يتطلب الأمر إجراء المزيد من الأبحاث لدراسة دور الأليلات المختلفة لـ HLA في آلية حدوث التهاب المفاصل الرثياني [37].

3. 2. عوامل الخطورة البيئية:

بالإضافة لعوامل الخطر الوراثية تلعب العوامل البيئية أيضاً دور في زيادة خطر الإصابة بمرض التهاب المفاصل الرثياني (الشكال 2-4).

أهم هذه العوامل وأكثرها دراسة هو التدخين، حيث يرتبط مقدار التدخين مع زيادة القابلية لتطور المرض، خاصةً لدى وجود أضداد الـ ACPA و HLA-DRB1-SE معاً [38-39]. أما بالنسبة لـ anti-CarP لم يتم العثور على أي ارتباط بالتدخين ولم تلاحظ زيادة في مستويات أضداد الـ anti-CarP لدى المدخنين بكثرة [40].

الشكل -4 مراحل تطور التهاب المفاصل الرثياني من الحالة السليمة وحتى الإصابة بالمرض



يبين الشكل تداخل عدد من العوامل سوية، فعند الأشخاص السليمين بدايةً يكون للعوامل المورثية مثل معقد التوافق النسيجي الأعظمي والعوامل الهرمونية مثل الهرمونات الأنثوية وانقطاع الطمث بالإضافة لأخماج الطفولة التي تحفز الجهاز المناعي الدور الأكبر في بدء الإصابة.

فإذا ترافق ذلك مع خلل في العوامل البيئية ونمط الحياة مثل التدخين والنمط الغذائي والوزن وتناول مانعات الحمل بالإضافة للعدوى وتغيير البيئة الميكروبية في الجسم، تزداد الخطورة للدخول في المرحلة ما قبل السريرية للمرض والتي تتطور بشكل تدريجي حتى ظهور الأعراض السريرية المفصلية وغير المفصلية والإصابة بالتهاب المفاصل الرثياني

تلقى تلوث الهواء اهتمامًا متزايدًا مؤخرًا، فقد أثبتت عدة دراسات وبائية في كل من الولايات المتحدة وكندا والسويد أن الملوثات الهوائية لها دور في تطور التهاب المفاصل الرثياني [41]. حيث اكتشفت أن النترات وثنائي أكسيد الكبريت هما عوامل خطر مهمة. كما أظهرت أن التلوث الهوائي مرتبط بارتفاع مستويات الـ CRP لدى المرضى وازدياد شدة المرض وإعادة تفعيله وضعف استجابته للعلاجات البيولوجية [42].

من العوامل الهامة أيضاً في حدوث التهاب المفاصل الرثياني هو النبيت الجرثومي في الأمعاء، والذي يعد أكبر تجمع بكتيري في جسم الإنسان [43]. حيث أن للنبيت الجرثومي في الأمعاء تأثير على كل من الخصائص المناعية والاستقلابية والسلوكية العصبية. وقد أظهرت الدراسات عند مقارنة مرضى التهاب المفاصل الرثياني بالأشخاص الأصحاء وجود اختلاف في تركيبة النبيت الجرثومي ضمن الأمعاء [45].

حيث تبين باستخدام تقانات تسلسل الحمض النووي الريبوزي S16 (16S rRNA sequencing) ² وتسلسل الحمض النووي الميتاجينومي ³ (metagenomic shotgun sequencing) وجود تغيرات كمية في النبيت الجرثومي المعوي لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني. ووفقاً لنتائج الدراسات، تم العثور على زيادة في تركيز *Prevotella copri* و *Collinsella* و *Lactobacillus salivarius* ، بينما كانت كمية *Bacteroides* و *Faecalibacterium* و *Haemophilus* أقل [46].

ويعزى هذا الارتباط بين الإصابة بالمرض والاضطراب في توازن البيئة الجرثومية ضمن الأمعاء إلى تفعيل مسارات وآليات مناعية ذاتية، مثل تحفيز الخلايا المقدمة للمستضد (APCs) *antigen presenting cells* من خلال تنشيط المستقبلات الشبيهة بالتول (TLRs) *toll-like receptors* أو المستقبلات الشبيهة بالنود (NLRs) *nod-like*

² تقانة تسلسل الحمض النووي الريبوزي S16: وهي أحد الاختبارات المورثية التي تقوم بتحديد ومقارنة التنوع الجرثومي في بيئة معينة بالاعتماد على الحمض النووي الريبوي للجسيمات الريبية 16S التي تميز الجراثيم عن غيرها من حقيقيات النوى 18S.

³ تسلسل الحمض النووي الميتاجينومي: هو أحد الاختبارات المورثية الذي يمكن من السلسلة والتعرف على كافة المورثات لجميع الكائنات الحية الموجودة ضمن عينة محددة.

receptors، والتشابه الجزيئي، والتغير في نفاذية الأمعاء، وتعزيز تمايز الخلايا التائية وتضخيم الحدثيات الالتهابية في مخاطية الأمعاء عبر مسارات معينة [44].

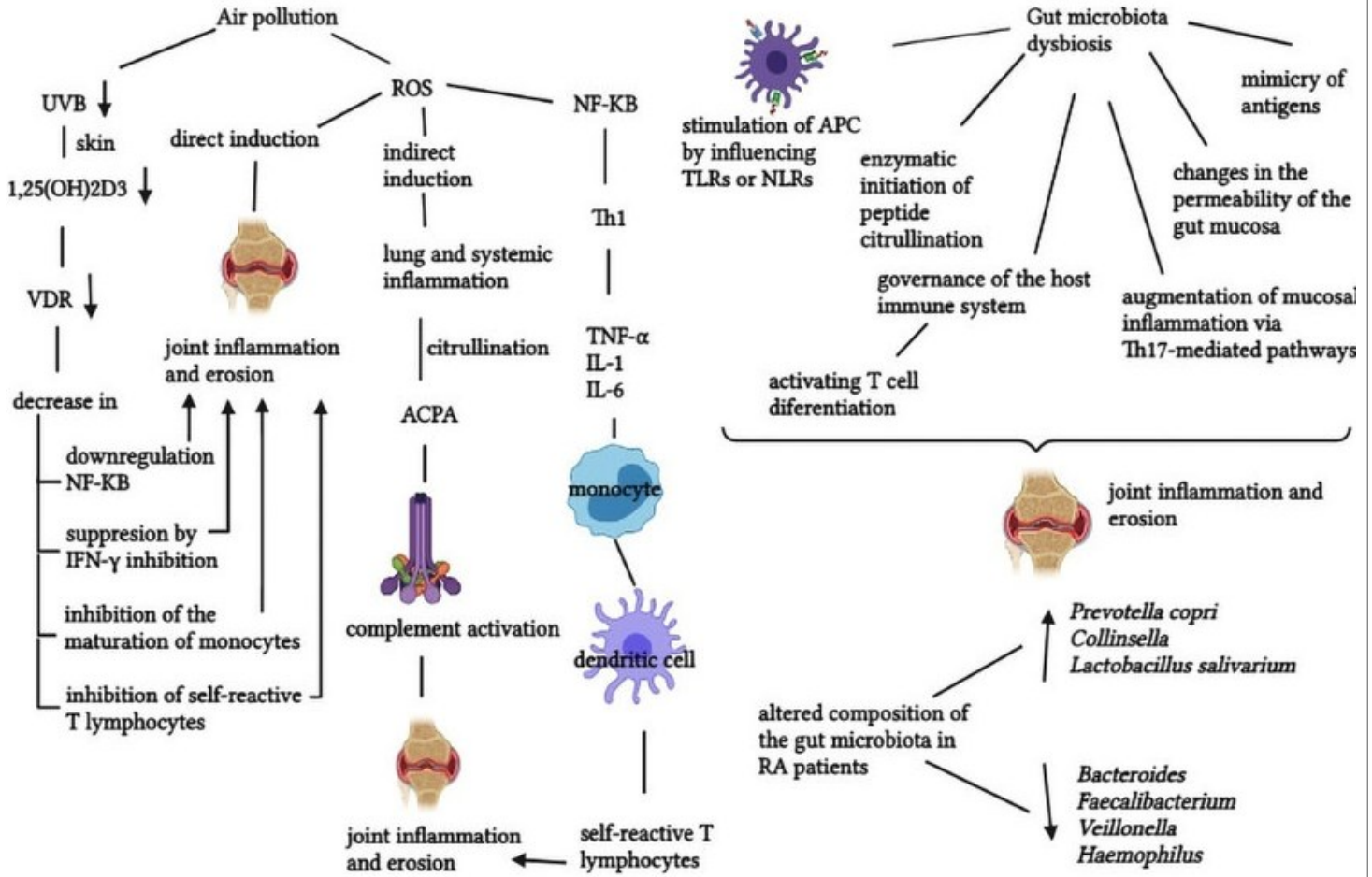
وتعتبر العوامل البيئية الأخرى مثل العوامل المعدية والعوامل الهرمونية (التي تلعب أدوارًا متنوعة بعد انقطاع الطمث أو خلال/بعد الحمل) والنظام الغذائي عوامل خطورة للإصابة بالتهاب المفاصل الرثياني، ومع ذلك لم تدرس هذه العوامل بشكل كافٍ حتى الآن [47-48].

3. 3 الجنس:

معدل الإصابة بالتهاب المفاصل الرثياني أعلى لدى الإناث مقارنة بالذكور، بنسبة حدوث 1:4 [20]. ونظرًا لارتفاع انتشار المرض بين الإناث، تمت الإشارة لدور العوامل الإنجابية والهرمونية في التأثير على الاستعدادية والتطور والاستمرارية للمرض [48]. تركز الدراسات حاليًا على دور الهرمونات الجنسية، مثل الاستروجينات والاندروجينات في تطور المرض، وعلى الرغم من أن دورها لا يزال غامضًا. تم الاقتراح بأن الاستروجينات لها دور في تحفيز الالتهاب أما الاندروجينات فهي مضادة للالتهاب [49].

ومع ذلك فقد أظهرت الدراسات لدى المقارنة بين الهرمونات الأنثوية وتطور التهاب المفاصل الرثياني نتائج متضاربة. حيث انصبت الأبحاث في هذا الموضوع فقط على المرحلة النهائية من تطور مرض التهاب المفاصل الرثياني. ولا يزال من غير المعروف في أي مرحلة قد تؤثر الهرمونات الأنثوية والذكورية، ويجب دراستها بمزيد من التفصيل في الأبحاث المستقبلية.

الشكل 5- دور كل من تلوث الهواء والنبات الجرثومي المعوي في تفعيل الاستجابة المناعية الذاتية المسببة لالتهاب المفاصل الرثياني.



يلعب تلوث الهواء دوراً في حدوث التهاب المفاصل الرثياني من خلال عدّة اليات مثل: 1- تفعّل الجذور الأوكسجينية الحرة الناجمة عن استنشاق الغازات الضارة العامل النووي كابا (NF-κB) الذي يفعل بدوره الخلايا التائية المساعدة 1 وبالتالي يتم إنتاج عامل النخر الورمي الفا (TNF-α) وكل من الانترولوكينات 1 و 6 التي تحرض تحول وحيدات النوى الى خلايا تغطّنية والتي تلعب دور الخلايا مقدمة للمستضدات الذاتية وتحفز الخلايا التائية مما يؤدي لتنشيط الاستجابة المناعية وحدوث أذية المفصل. كما يمكن للجذور الأوكسجينية الحرة أن تساهم في سترلة ثملات الحمض الأميني الأرجينين، مما يحرض إنتاج الـ ACPAs التي تعزز الاستجابة المناعية وتساهم بتفعيل بروتينات المتمة مما يؤدي الى التهاب وتخرّب المصل. 2- كما يؤدي تلوث الهواء الى نقص في وصول الأشعة فوق البنفسجية بيتا ما يؤدي لنقص في اصطناع الفيتامين D3 عبر الجلد الذي له دور في الاستجابة المناعية من خلال تفعيل مستقبلات الفيتامين D (VDR) مما يؤدي الى خلل في التوازن المناعي في الجسم وحدوث التهاب المفاصل الرثياني. 3- كما يظهر دور النبات الجرثومي المعوي في الإصابة بالتهاب المفاصل الرثياني من خلال تفعيل عدد من الحثيات المناعية.

4. التهاب المفاصل الرثياني سلبي الأضداد.

تعتبر الأضداد المناعية الذاتية سمة هامة لالتهاب المفاصل الرثياني. حيث يعتبر التهاب المفاصل الرثياني في حال غياب الأضداد المناعية الذاتية مرض مختلف عن ذلك المميز بوجود الأضداد الذاتية.

وقد لوحظ اختلاف بين مرضى التهاب المفاصل الرثياني ممن لديهم أضداد ذاتية مثل العامل الرثياني (RF) وأضداد الببتيد الحلقي المرتبط بالسيترولين (ACPA) ومن ليس لديهم تلك الأضداد كالاختلاف في الخلفية الوراثية [50]، وعوامل الخطر البيئية [51]، واختلاف طفيف في المرحلة السابقة لظهور الأعراض والمرحلة البدئية من ظهور الأعراض السريرية [52]، بالإضافة للاختلافات في السيتوكينات الموجودة في السائل المفصلي [54]، وحدوث أذية مفصليّة شديدة عند عدم العلاج.

وبسبب وجود اختلافات في آلية حدوث المرض، فقد تختلف الاستجابة للعلاج أيضاً. وتمت الإشارة لوجود فوارق طفيفة في تأثير بعض الأدوية على مرضى التهاب المفاصل الرثياني ايجابي الأضداد بالمقارنة مع المرضى السلبيين [55].

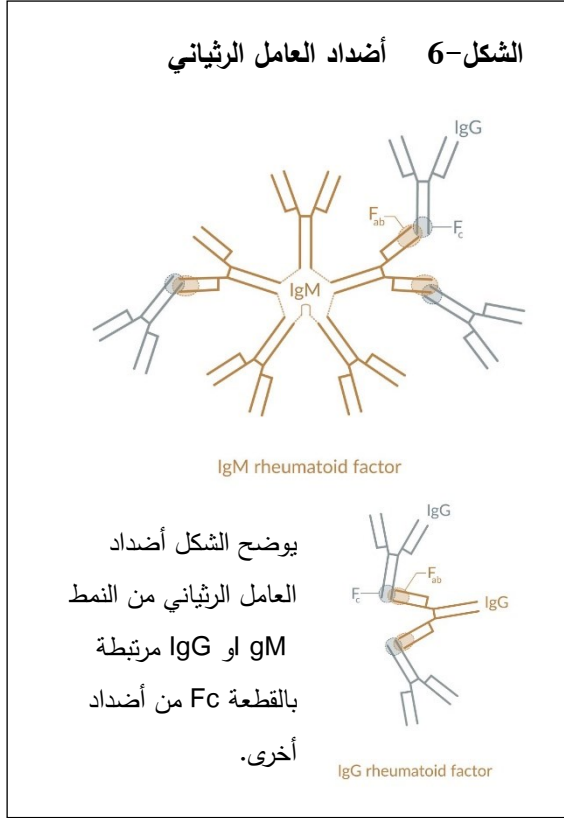
5. الأضداد الذاتية في التهاب المفاصل الرثياني.

1. 5 العامل الرثياني (RF) Rheumatoid factor :

يعرّف العامل الرثياني (RF) بأنه أضداد مناعية ذاتية موجّهة ضد القطعة الثابتة Fc للأضداد من النمط (IgGs)، وهو أول نوع من الأضداد الذاتية التي تم اكتشافها لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني، وتم استخدامها في معايير تصنيف ACR لالتهاب المفاصل الرثياني في عام 1987. وعلى الرغم من انخفاض نوعيته مقارنةً بالفحص السريري الدقيق، مازال يعتبر اختباراً مفيداً.

أدى الارتباط بين العامل الرثياني RF (من خلال الموقع الرابط للمستضد) والجزء الثابت Fc من الغلوبولينات المناعية الى ظهور فرضية تربط حدوث التهاب المفاصل الرثياني مع العدوى الخمجية، حيث اعتبر العامل الرثياني أنه ضد موجه للأضداد المتشكلة نتيجة وجود البروتينات الجرثومية مثل البروتين G والبروتين A [56].

ولأضداد العامل الرثياني مجموعة واسعة من الأنماط، مثل IgM و IgG و IgA. وتعتبر الأضداد من النمط RF IgM و RF IgA من أكثر الأنماط التي تمت دراستها، وذلك بسبب صعوبة الكشف عن RF IgG [57].



وقد تم الكشف عن أضداد العامل الرثياني في أمراض غير رثوية بما في ذلك الجذام، حمى الكالازار، الزهري، السل الرئوي، أمراض الكبد المزمنة، والسااركوييد بالإضافة إلى العديد من الأمراض الرثوية مثل الذئبة الحمامية وداء جوغرين. وينتشر العامل الرثياني لدى الأصحاء بنسبة 1.3-4% بين القوقازيين ونسبة 30% لدى بعض المجموعات من الهنود الأمريكيين الشماليين [59]. كما يزداد تواتر RF IgM لدى كبار السن، بينما ينخفض RF IgG مع التقدم في العمر بشكل ملفت للنظر [60]. وعلى الرغم من تواجد العامل الرثياني لدى الأفراد الطبيعيين والمصابين بأمراض أخرى، إلا أنه لا يزال سمة هامة في تشخيص الداء الرثياني النشط.

وتعتمد إيجابية العامل الرثياني RF في الأمراض المعدية على مدة العدوى وعلى كونها أولية أم ثانوية. كما يلعب العامل الرثياني أثناء العدوى دوراً هاماً، لأنه يمكن أن يساهم في القضاء على المعقدات المناعية الكبيرة، حيث يرتبط بالعوامل الممرضة المغلفة بالغلوبيولينات المناعية مما يسهل إزالتها [61] [62].

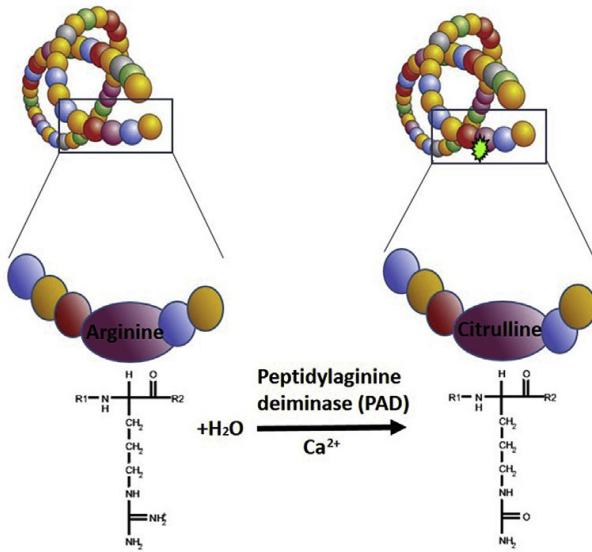
وإجابةً على السؤال حول قدرة العامل الرثياني على الدوران ضمن الدم حيث يتواجد المستضد الخاص به وهو (IgG) دون أن يرتبط معه ويشكل معقدات مناعية ضمن الأوعية الدموية، أظهرت الأبحاث المنشورة مؤخراً أن RFs لا ترتبط بـ IgG الحرة، لكنها ترتبط بـ IgG المرتبطة بمستضداتها فقط [63].

2. 5 أضداد الببتيد الحلقي المرتبط بالسيترولين Anti-citrullinated peptide antibodies

:(ACPs)

الشكل 7- استبدال المحض الأميني الأرجينين بالحمض
الأميني السيترولين بواسطة أنزيم PAD

Citrullination



هي أضداد أخرى معروفة في التهاب المفاصل
الرثياني، وتستخدم أيضاً في التشخيص.

تتعرف هذه الأضداد ACPs على الببتيدات التي
تخضع للتعديل ما بعد الترجمة (PTM)
translational modification وذلك باستبدال
الحمض الأميني الأرجينين بالحمض الأميني
السيترولين بواسطة أنزيم نازعة أمين ببتيديل
الأرجينين peptidylarginine (PAD)
deiminase.

حيث أن إضافة السيترولين قد يغير خصائص

الببتيدات الذاتية مما يؤثر قدرتها على تحفيز الجهاز المناعي، وبالتالي إنتاج أضداد الـ ACPA.

وبشكل مماثل للـ RF فلدى أضداد الـ ACPA أيضاً مجموعة واسعة من الأنماط، بما في ذلك IgM و IgG و IgA ،
حيث تتعرف على العديد من المستضدات المضاف لها السيترولين، مثل ألفا إنولاز α -enolase والفيبرينوجين
fibrinogen والفيلاغرين filaggrin والفيمنتين vimentin والكولاجين من النمط الثاني (CII) type II collagen
[64]. ويتم كشف أضداد الـ ACPA في سوائل الجسم من خلال قابليتها للتفاعل مع الببتيدات الحلقية المرتبطة
بالسيترولين (CCP) cyclic citrullinated peptides، حيث تتم معايرة أضداد الـ anti-CCP التي تعتبر أحد أنماط
الـ ACPs وذلك باستخدام اختبارات ELISA المتاحة تجارياً.

وتبلغ أيجابية أضداد الـ anti-CCP في المصل لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني 60-80%، وب نوعية تصل إلى 85-99% [65]. وهذا يؤكد على الدقة العالية للـ anti-CCP في تشخيص التهاب المفاصل الرثياني.

كما يبدو بأن لديها بمفردها قوة تنبؤية كافية للتمييز بشكل فعال بين الأفراد ذوي الخطورة العالية وغيرهم من السكان. فقد يسبق ظهور أضداد الـ ACPA بداية التهاب المفاصل الرثياني بمدة تصل لعقدين. مع زيادة تدريجية في تركيزها حتى بداية ظهور أعراض المرض.

وأخيراً يمكن القول أن حساسية كل من العامل الرثياني RF و أضداد الببتيد الحلقي المرتبط بالسترولين ACPAs في تقييم الداء الرثياني متشابهة (حساسية ACPA IgG حوالي 67% و RF IgM حوالي 69%)، ومع ذلك فإن ACPAs أكثر نوعية من RF (ACPA IgG حوالي 95% و RF IgM حوالي 85%) عند مقارنتها بالأشخاص الأصحاء [25]. أي أن كشف هذه الأضداد يوجه لتشخيص التهاب المفاصل الرثياني لدى مرضى التهابات المفاصل غير المحددة، بالإضافة إلى دورها في تقييم شدة تطور وإنذار المرض على مر الزمن [26].

6. الآلية المرضية في التهاب المفاصل الرثياني:

يتميز التهاب المفاصل الرثياني عموماً بظهور أعراض متسلسلة بشكل بطيء، ولكن مع مرور الوقت يتطور المرض ويتفاقم تدريجياً. حيث تمت ملاحظة العديد من الحداثيات المناعية قبل سنوات من ظهور أعراض التهاب المفاصل، وهو ما يُعرف بالمرحلة السابقة لالتهاب المفاصل الرثياني pre-RA phase [66].

إن حدوث التعديلات ما فوق المورثية epigenetic على البنية المورثية، ووجود مورثات HLA-DR1 و HLA-DR4 بالإضافة للعوامل البيئية مثل وجود عوامل ممرضة أو ملوثة للهواء يسبب انكسار التوازن المناعي Immuno tolerance في الجسم، فيبدأ الجهاز المناعي بتشكيل استجابة تجاه البروتينات الذاتية مثل الغلوبولين المناعي G (IgG) والبروتينات الحاوية على السيترولين (الفيمنتين والكولاجين النوع II والهستونات والفيرين والفيريونكتين وألفا-

إينولاز)، وبالتالي يتم إفراز كل من أضداد العامل الرثياني RF وأضداد الببتيد الحلقي المرتبط بالستروولين ACPAs (كما ذكرنا سابقاً) [67].

ويتم ذلك من خلال بلعمة هذه العوامل بواسطة الخلايا المقدمة للمستضدات (APC)، مثل الخلايا التَّغصَّنية التي تتفاعل لبدء الاستجابة المناعية. ثم ينتقل هذا المعقد المناعي بأكمله إلى العقدة اللمفاوية، حيث يتم تفعيل الخلايا التائية المساعدة CD4+، والتي تقوم بدورها بواسطة إشارات متبادلة بتفعيل الخلايا البائية ضمن المركز الإنتاشي germinal center في العقدة اللمفاوية، بعملية تُسمى التحفيز المشترك costimulation (مثال على هذا التحفيز هو التفاعل بين CD28 و CD80/86). حيث تخضع الخلايا البائية لطفرات جسمية مفرطة Somatic Hypermutations وانقلاب صفي Class Switching وتبدأ في التكاثر والتمايز إلى خلايا بلازمية، التي تقوم بإنتاج الأضداد الذاتية⁴ [68].

علاوة على ذلك، يمكن أن تؤدي اضطرابات المفاصل مثل تضخم الغشاء الزليل أو العدوى المفصلية إلى إفراز سايتوكينات تسبب التهاب المفاصل وتشكل مستضدات ذاتية معدلة modified self-antigens [65].

حيث تفرز البالعات الموجودة ضمن الغشاء المفصلي سايتوكينات مثل عامل نخر الورم ألفا ($\text{TNF-}\alpha$) وإنترولوكين-1 (IL-1) وإنترولوكين-6 (IL-6)، والتي تفعل بدورها خلايا الـ fibroblast-like synoviocytes (FLS) والخلايا كاسرات العظم osteoclast [69]. وبالتالي يؤدي زيادة نشاط كاسرات العظم ونضجها إلى تآكل العظام وتخریبها.

⁴ الأضداد الذاتية هي بروتينات ينتجها جهاز المناعة الذي لم يعد يميز بين الذات والهياكل غير الذاتية، لذا يتم استهداف أنسجة وأعضاء الجسم عن طريق الخطأ.

وتقوم خلايا الـ FLS بمجرد تنشيطها بإنتاج matrix metalloproteinase (MMP) وهي إنزيمات تعمل على تفكيك وهدم الكولاجين بالإضافة لتنشيط تصنيعه، مما يؤدي إلى تخرب الغضروف [70].

كما تحفز هذه الخلايا بالإضافة للخلايا التائية +CD4 التعبير عن مستقبلات العامل النووي receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)، مما يسمح للبالعات بربطها على سطح كاسرات العظم (RANKL-). وبالتالي تفعيل هذه الكاسرات وزيادة تخرب العظم والنسيج المفصلي [71]. كما أن وجود العدلات neutrophils في السائل المفصلي، والتي تنتج البروتينات ومركبات الأوكسجين الفعالة reactive oxygen species (ROS) يسبب تآكل العظام وتدهور الغضروف [72].

وتم تحديد وجود معقدات مناعية أيضاً في سائل المفصل مثل الأضداد التي ترتبط ببعضها البعض وتعزز الالتهاب وتفعيل نظام المتممة بشكل زائد (سيرد ذكره بالتفصيل لاحقاً) [73].

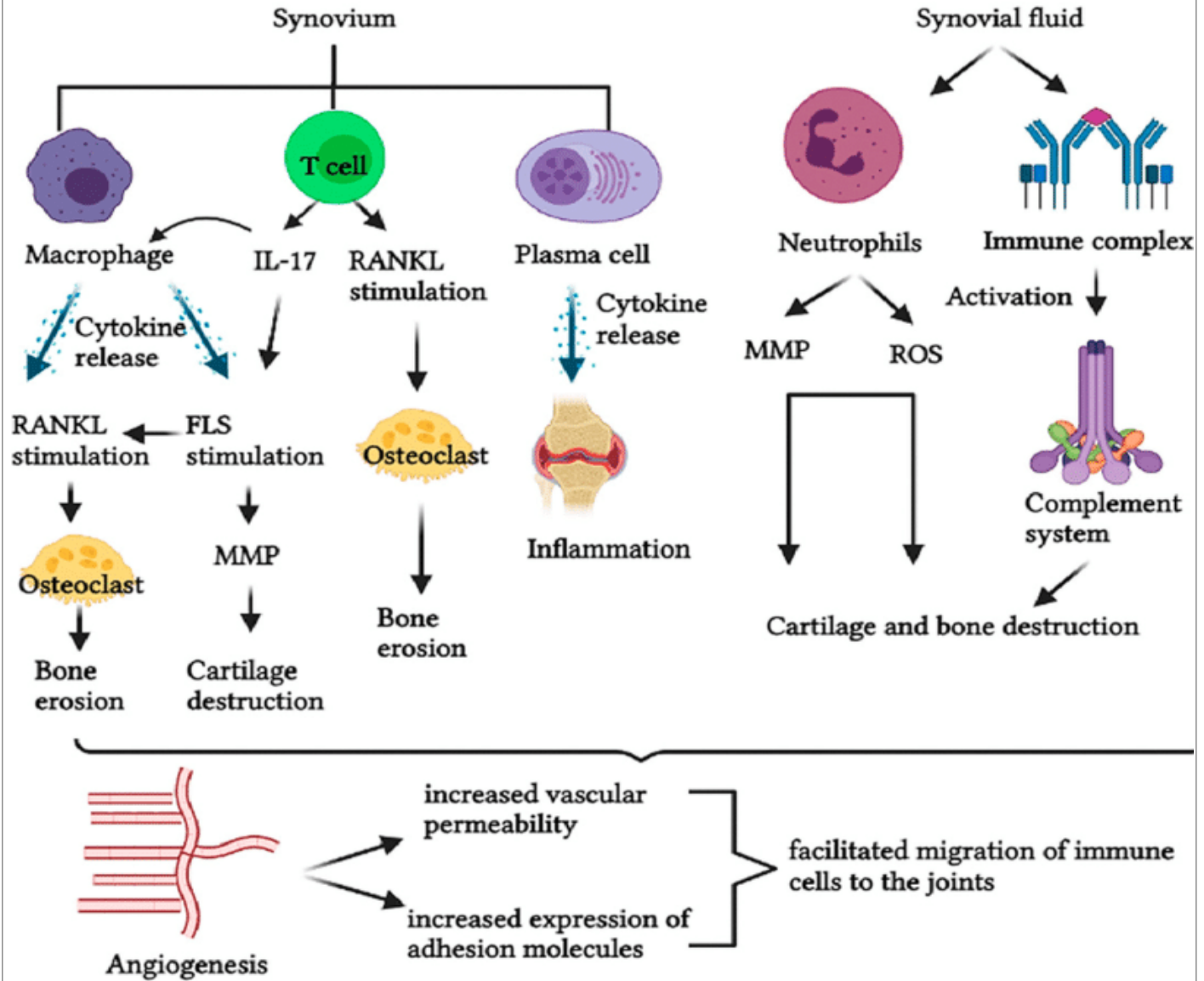
الاصطناع الوعائي angiogenesis وهو عملية تكوين أوعية دموية جديدة من الأوعية القائمة، والذي يحدث أيضاً في التهاب المفاصل الرثياني. وعلى عكس دورها المفيد في العديد من العمليات الفيزيولوجية، فإنها تلعب دوراً أساسياً في التهاب المفاصل لأنها تمكن الخلايا المناعية من الانتقال إلى المفاصل بسبب زيادة النفاذية الوعائية وزيادة التعبير عن جزيئات الالتصاق [74].

كما أن عامل النمو البطاني الوعائي (vascular endothelial growth factor (VEGF) (وهو عامل محفز للتتسج الوعائي يوجد في الغشاء المفصلي لمرضى التهاب المفاصل الرثياني) يلعب دوراً مهماً في تخرب العظم، كونه محفز لتفعيل الخلايا كاسرات العظم [75].

ويعتمد تعقيد الآلية المرضية أيضاً على العديد من جزيئات الإشعار ذات الأدوار المحددة في العمليات الالتهابية. فيعتبر جانوس كيناز (JAKs) وهو أحد بروتينات الإشعار الصغيرة ذات أهمية كبيرة في الفيزيولوجيا المرضية لأنه

يمكن أن يمثل أهدافاً جزيئية للعديد من العوامل العلاجية [76]. ويمكن القول بأننا لانزال بحاجة للمزيد من الدراسات لفهم وتوضيح جميع الآليات المرضية بشكل كافٍ وتحسين العلاجات المستقبلية

الشكل 8- الآلية المناعية للإصابة بالتهاب المفاصل الرثياني



يلخص الشكل الآلية المناعية ضمن الغشاء الزليل والوسائل المفصلي المسؤولة عن الحدوثية الالتهابية وتخرّب المفصل في الداء الرثياني،

7. الاختلالات القلبية والوعائية لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني:

من المعروف أن مرضى التهاب المفاصل الرثياني (RA) معرضون لخطورة أكبر للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية (CVD) حيث لوحظت زيادة بنسبة 48% مقارنة بالأشخاص السليمين [4]. فضلاً عن كون هذه الخطورة غير مرتبطة بعوامل الخطر التقليدية مثل العمر والتدخين والجنس وارتفاع الضغط والشحوم. حيث تزداد هذه الخطورة عند مرضى التهاب المفاصل ايجابي العامل الرثياني مقارنة بالمرضى السلبيين.

وهناك فهم متزايد لآلية حدوث أمراض القلب والأوعية الدموية في التهاب المفاصل الرثياني، ويبدو أنها مرتبطة بعوامل التهابية ومناعية مشتركة، مثل الانترولوكين-1 والانترولوكين-6 وعامل النخر الورمي الفا التي لها دور هام في كل من التهاب المفاصل الرثياني وأذية البطانة الوعائية، فلا يمكن اعتبار لويحات التصلب العصيدي مجرد ترسب

الجدول 1 - الاختلالات القلبية المرافقة لالتهاب المفاصل الرثياني

Cardiovascular diseases	Rheumatoid Arthritis
Atherosclerotic Cardiovascular disease	Increased risk of myocardial infraction, cerebrovascular accident
Pericarditis	Increased prevalence, usually of no clinical significance
Myocarditis	Rare, associated with active disease
Heart failure	Common, mostly diastolic heart failure
Valvular heart disease	Rare, mostly not clinically significant
Conduction abnormalities	Uncommon, mostly atrioventricular block or RBBB

Cardiac manifestations that can occur during the course of rheumatic disease. Increase in risk is relative to the general population.
Abbreviation: RBBB, right bundle branch block.

Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases.

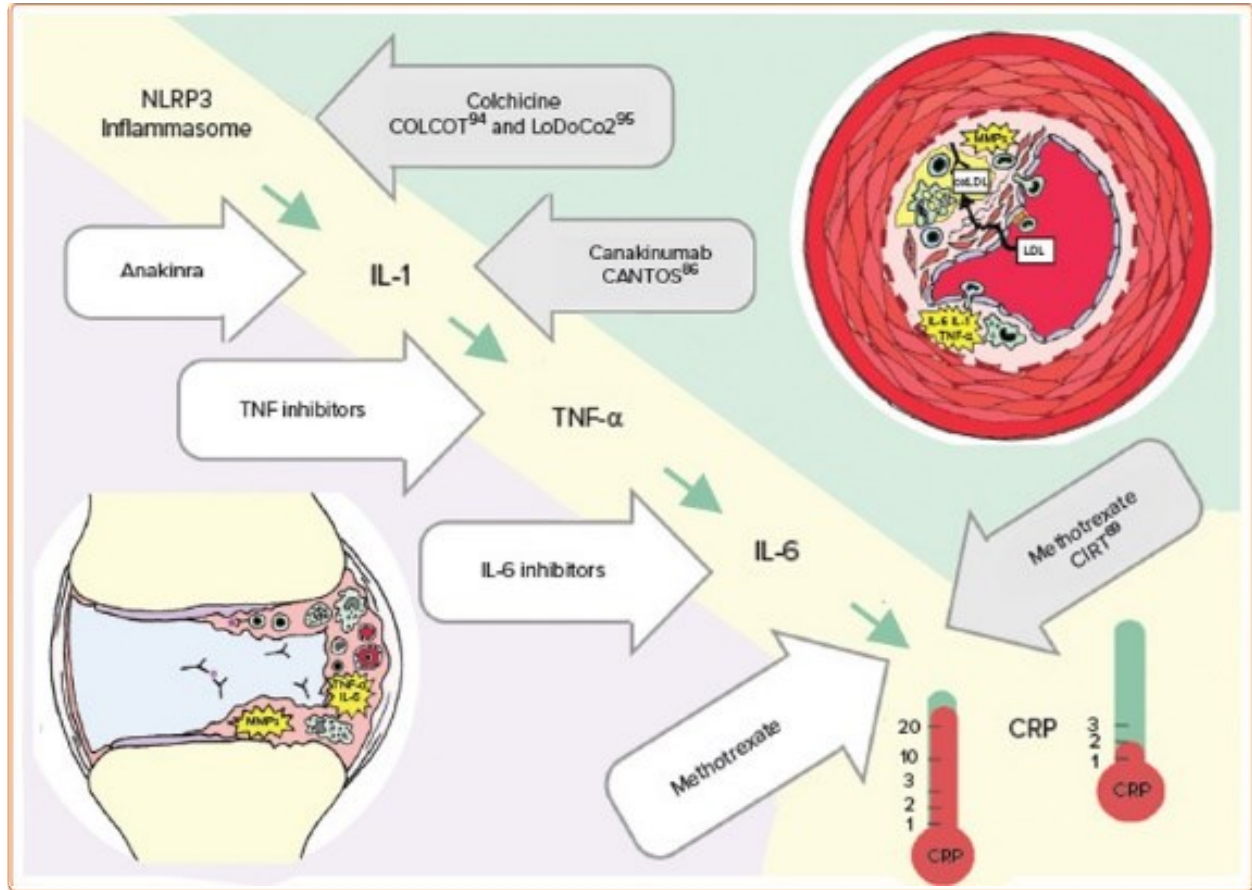
Nature Reviews Rheumatology [77].

للكوليسترول ضمن الأوعية الدموية بل هو حدثية التهابية نشطة يتدخلها كل من المناعة المتأصلة والتلاؤمية (الشكل-7). بالإضافة لدور المورثة HLA-DRB1 التي تعتبر عامل خطورة كبير للإصابة بالرتياني، حيث تم ربط هذه المورثة مع زيادة خطورة الأمراض القلبية الوعائية [77].

ولا تقتصر الإصابة لدى مرضى الداء الرثياني على أمراض القلب الاحتشائية، بل يمكن أيضاً أن تظهر مجموعة من التظاهرات القلبية خلال مسار المرض الرثياني (الجدول 1) [78].

علاوة على ذلك، ينطوي علاج التهاب المفاصل الرثياني على مجموعة واسعة من الأدوية التي يمكن أن تؤثر بشكل مباشر أو غير مباشر على خطورة الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. فعلى سبيل المثال، ترتبط مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) بزيادة الخطورة، ولكن من ناحية أخرى، ترتبط مثبطات عامل نخر الورم (anti-TNF) والميثوتريكسات بانخفاضها [79].

الشكل 9- الآلية الالتهابية المشتركة في تطور كل من التهاب المفاصل الرثياني والأمراض القلبية الوعائية

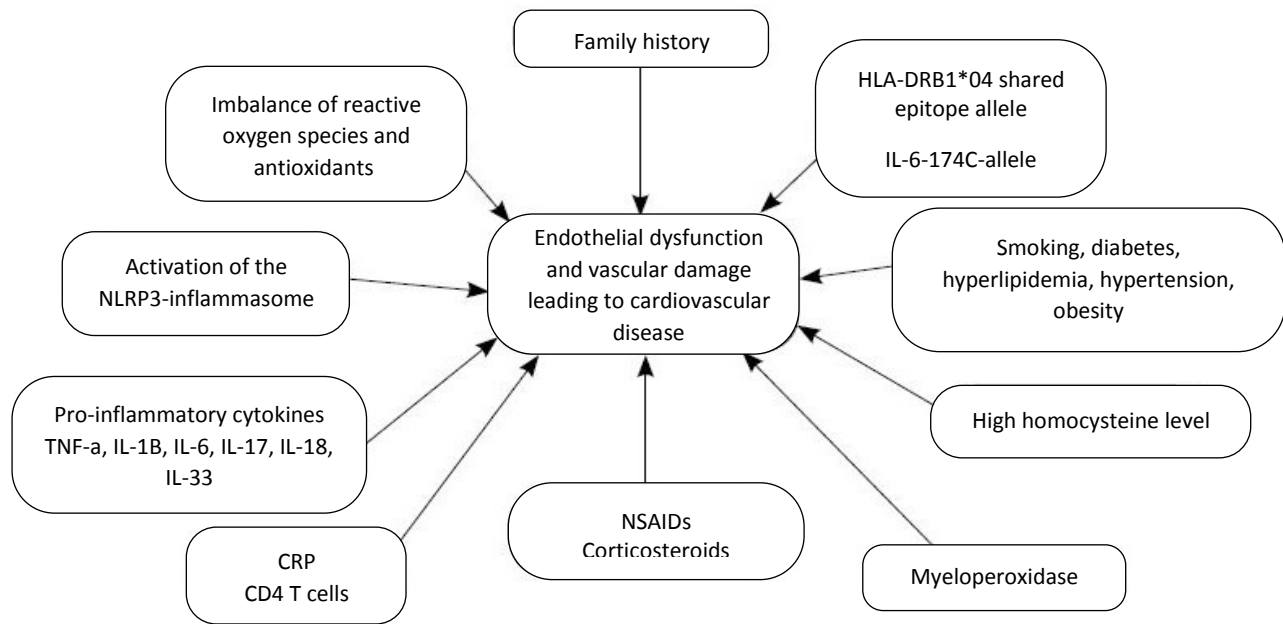


يوضح الشكل خطوات تطور الآلية الالتهابية المشتركة لكل من الداء الرثياني والأمراض القلبية الوعائية، والأدوية التي تستهدف كل خطوة منها. حيث تفعل الجسيمات الالتهابية للكريوبارين NLRP3 inflammasome تحويل طليعة الانترولوكين 1 الى الانترولوكين 1 الفعال والذي يقوم بدوره بتفعيل عامل النخر الورمي الفا والانترولوكين 6 ما يحرض الخلايا الكبدية على افراز بروتينات الطور الحاد مثل الـ CRP.

8. تطور عوامل الخطورة القلبية لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني:

لا تزال عوامل الخطر التقليدية مثل التدخين وارتفاع ضغط الدم الشرياني وارتفاع الشحوم ذات أهمية بالطبع، بالإضافة لوجود التهاب المفاصل الرثياني الذي يشكل خطرًا مستقلًا إضافيًا للإصابة بالأمراض القلبية الوعائية. وهناك بالفعل أدلة على تداخل معقد للعديد من العوامل التي لم يتم فهمها بشكل كامل بعد، كما يوضح الشكل-8

الشكل -10 العوامل المسببة لأذية البطانة والأوعية الدموية مما يسبب حدوث الأمراض القلبية الوعائية



يوضح الشكل 8 الآليات المختلفة التي تسبب اضطراب الطبقة البطانة الوعائية والأنيات الوعائية التي تؤدي إلى أمراض القلب والأوعية في التهاب المفاصل الرثياني. ومنها القصة العائلية والعوامل الوراثية مثل الأليل HLA-DRB1*04 ذو الحاتمة المشتركة، والأليل IL-6-174C، بالإضافة لدور الخلايا التائية وافرازها للسايبتوكينات الالتهابية مثل IL-1B, IL-6, IL-17, IL-18, IL-33, TNF- α ، وتفعيل الجسيمات الالتهابية NLRP3، وارتفاع تركيز أنزيم Myeloperoxidase. بالإضافة لعوامل الخطورة الأخرى مثل التدخين، السكري، ارتفاع الشحوم، ارتفاع الضغط، البدانة، وارتفاع معدلات الهوموستستين، وتناول الأدوية التي تزيد من معدلات الخطورة القلبية مثل مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية والستيروئيدات القشرية.

Prashanth Rawla, Department of Medicine, SOVAH Health, Martinsville, Virginia, United States

Reumatologia 2019 DOI: <https://doi.org/10.5114/reum.2019.83236>

8. 1 عوامل الخطورة التقليدية:

8. 1. 1 الكوليسترول:

يعتبر فرط كوليسترول الدم عامل خطر مهم لأمراض القلب والأوعية الدموية بشكل عام. ومع ذلك فإن تقييم مستوى الكوليسترول لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني النشط لا يخلو من التعقيد. فقد تم إجراء العديد من الدراسات لتقييم مستويات الشحوم في أمراض المفاصل الالتهابية، وخاصة في الداء الرثياني، حيث تبين أن الحديثة الالتهابية المرافقة تؤدي إلى خفض مستوى الكوليسترول الكلي، ويكون هذا الانخفاض بشكل أكبر في مستويات البروتينات الشحمية عالية الكثافة HDL [80] كما يوضح الشكل-9.

كما تم ربط انخفاض قيم الكوليسترول مع زيادة الأمراض القلبية الوعائية لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني والأمراض الالتهابية المزمنة الأخرى، ويمكن تفسير ذلك بكون الانخفاض الأكبر يحدث بقيم الـ HDL وبالتالي تزداد نسبة الـ LDL إلى الـ HDL [81].

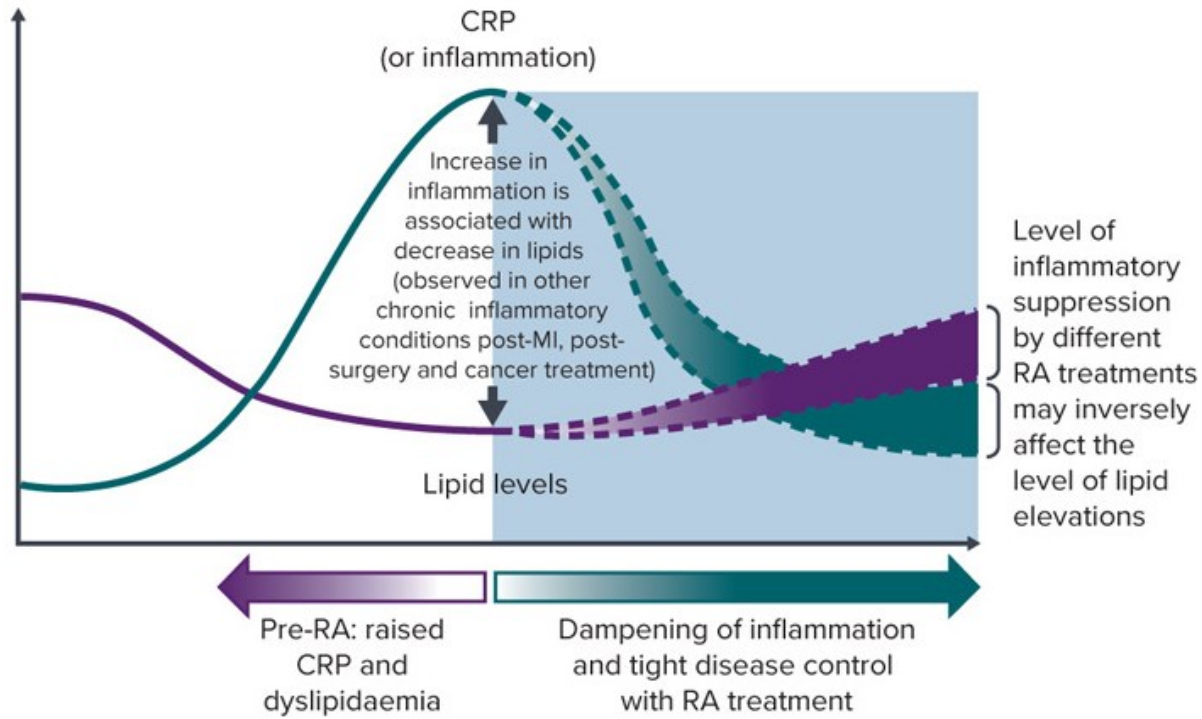
كما أشارت بعض الدراسات إلى أن الحديثة الالتهابية لدى مرضى الداء الرثياني لا تقلل من مستويات الشحوم لديهم فقط، بل تغير أيضاً من بنيتها ووظيفتها، مما يحول التأثير المضاد لتصلب الشرايين للبروتينات الشحمية عالية الكثافة HDL إلى تأثير معززة له [82].

ومن التفسيرات المحتملة أيضاً لانخفاض قيم الشحوم في الداء الرثياني، هو ارتفاع معدل استقلاب الكوليسترول المؤسّر الجزئي ما يؤدي إلى انخفاض مستويات الكوليسترول بشكل عام. وما يدعم هذه الفرضية لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني، هو أن العلاج بمثبط جانوس كيناز (JAKs) يقلل من استقلاب الكوليسترول المؤسّر، مما يزيد من مستويات البروتينات الشحمية عالية الكثافة والبروتينات الشحمية منخفضة الكثافة بالمقارنة مع مستوياتها ما قبل العلاج [83].

يُوصى بقياس نسبة الكوليسترول الكلي TC إلى البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL في سياق تقييم خطر أمراض القلب والأوعية الدموية لدى مرضى الداء الرثياني أثناء الممارسة السريرية. كما يوصى أن يتم هذا القياس خلال مراحل السكون للمرض، حيث أنها الأكثر تعبيراً عن الحالة الشاملة للمريض [82].

وتشير الأدلة إلى أن نقص المعالجة بالأدوية الخافضة للشحوم (الستاتينات) عند مرضى التهاب المفاصل الرثياني النشط، من دوره أن يؤدي لزيادة المخاطر القلبية الوعائية لديهم [84].

الشكل 11- العلاقة العكسية بين قيم الشحميات وشدة الحثية الالتهابية لدى مرضى الداء الرثياني



يلاحظ عادة وقبل البدء بعلاج التهاب المفاصل الرثياني (عندما يكون المرض في المرحلة النشطة) ارتفاع في قيم المشعرات الالتهابية ومنها الـ CRP وانخفاض في مستوى الشحميات. ومع بدء العلاج بالأدوية المثبطة للداء الرثياني يلاحظ تراجع الحثية الالتهابية الجهازية والمفصلية وبالتالي انخفاض قيم المشعرات الالتهابية وعودة الشحميات للارتفاع.

8. 1. 2 وزن الجسم والنشاط البدني:

عامل آخر يبدو متناقضًا لدى مرضى الداء الرثياني وهو مؤشر كتلة الجسم (BMI). ففي الجماهرة العامة للسكان، يؤدي ارتفاع مؤشر كتلة الجسم لزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية مقارنة بمشعر كتلة الجسم الطبيعي أو المنخفض، والذي يبدو أنه يلعب دور في الوقاية من الإصابة. أمّا لدى مرضى الداء الرثياني فقد لوحظ ترافق مشعر الكتلة الجسمية المنخفضة ($BMI < 20 \text{ kg/m}^2$) مع خطر أعلى للوفيات القلبية الوعائية مقارنة بغير المرضى ممن لديهم مشعر كتلة جسم طبيعي ($BMI 20-30 \text{ kg/m}^2$) [86].

قد يكون السبب في هذا التباين هو الاختلاف الكبير في تركيب الجسم بين المصابين بالتهاب المفاصل الرثياني وغير المصابين به، حيث يؤدي الجمع بين عدم ممارسة النشاط البدني وتنشيط المسارات الالتهابية في الداء الرثياني إلى انخفاض كتلة العضلات مع زيادة في النسبة المئوية للدهون (النحافة الرثوانية rheumatoid cachexia) [87].

في حين تظهر الأدلة أن العلاج الرياضي المنظم له آثار قلبية وعائية مفيدة على الأقل خلال الفترة القصيرة والمتوسطة من الإصابة لدى هؤلاء الأفراد [87].

8. 1. 3 السكري والمقاومة للأنسولين:

هناك علاقة قوية بين الداء الرثياني ومقاومة الأنسولين، ويعود ذلك للحدثية الالتهابية المرافقة للرثياني حيث ترتبط مقاومة الأنسولين بمستوى المشعرات الالتهابية وشدة نشاط المرض. ومع العلم أن المقاومة للأنسولين غالبًا ما تسبق حدوث الداء السكري، لم يثبت حتى الآن وجود دليل على الارتباط بين الداء الرثياني والداء السكري [52].

إلا أنه قد تبين أن ضبط الحدثية الالتهابية بواسطة الأدوية المضادة للالتهاب مثل مضادات عامل النخر الورمي anti-TNF يعكس مقاومة الأنسولين لدى مرضى الرثياني الغير بدنيين، مما يشير إلى أن كل من الالتهاب ومشعر كتلة الجسم عاملان مهمان في مقاومة الأنسولين عند مرضى الرثياني [89].

وبالتالي يمكن للأدوية المضادة للالتهاب أيضًا أن تكون فعالة في منع الداء السكري، ففي دراسة شملت مرضى الداء الرثياني والصدفية، كان خطر الإصابة بالسكري الجديد أقل بالنسبة للأفراد اللذين بدأوا العلاج بالأدوية المضادة لعامل النخر الورمي أو الهيدروكسي كلوروكين [90].

8. 1. 4 التدخين:

بالإضافة للدور الكبير للتدخين في الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، فهو يعتبر عامل خطر بيئي معروف للإصابة بالتهاب المفاصل الرثياني، وقد لوحظ ارتفاع معدل التدخين بين مرضى الداء الرثياني مقارنة بالجمهرة السليمة لغير المصابين بالمرض، ولكن لم يثبت أن التدخين يزيد من معدل الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية لدى مرضى الداء الرثياني مقارنة مع المدخنين من غير المصابين بالداء الرثياني [91].

8. 1. 5 ارتفاع ضغط الشرياني:

يعتبر ارتفاع الضغط الشرياني أحد أهم العوامل ارتباطاً بأمراض القلب والأوعية الدموية في الجمهرة العامة من السكان وقد يكون له أيضًا دور مهم لدى المصابين بأمراض المفاصل الرثوية. حيث يقدر معدل انتشار ارتفاع الضغط عند مرضى التهاب المفاصل الرثياني بين 4-73% [92]. كما تساهم عدة آليات في حدوث ارتفاع ضغط الدم عند المصابين بالتهاب المفاصل الرثياني، بما في ذلك استخدام الأدوية المضادة للرثياني، ووجود تشابهات وراثية معينة، وتنشيط حدثيات التهابية تؤدي إلى زيادة المقاومة الوعائية المحيطية [93].

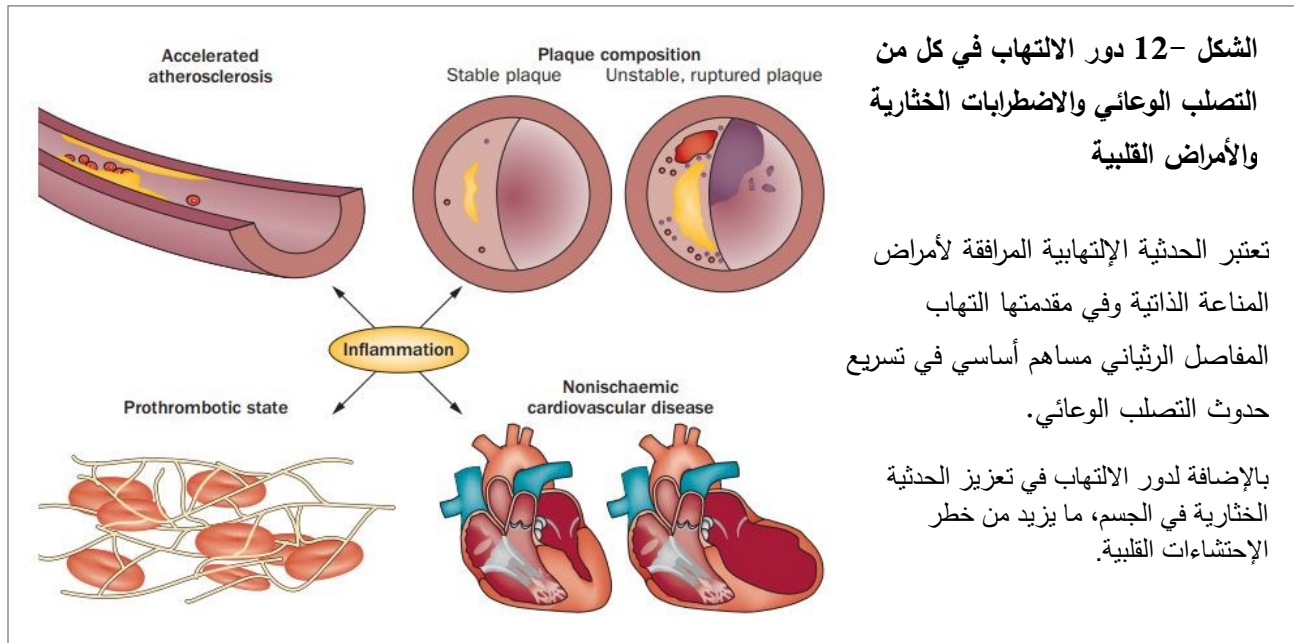
وتشير بعض الأدلة إلى أن العلاج بمضادات العامل المنخر للورم anti-TNF يمكن أن يخفض الضغط الشرياني لدى المرضى من خلال تقليل المقاومة الوعائية المحيطية [94].

ومن الواضح أن كل من تشخيص ارتفاع ضغط الدم ومعالجته لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني مازال أقل من المطلوب. حيث لوحظ أن حوالي 30% من مرضى التهاب المفاصل الرثياني لا تكشف لديهم الإصابة بارتفاع الضغط الشرياني وبالتالي يحرمون من فرصة العلاج [92].

8. 1. 6 التهاب:

يُعرّف التهاب المفاصل الرثياني وبعض الأمراض القلبية والوعائية كحالات التهابية مزمنة. ففي المرحلة ما قبل السريرية لالتهاب المفاصل الرثياني، يحدث انخفاض في التحمل الذاتي للجهاز المناعي مما يؤدي لإنتاج الأضداد الذاتية، يليها تنشيط الجهاز المناعي وارتشاح المفاصل الزليلة بواسطة الخلايا المناعية في المرحلة السريرية. العملية معقدة للغاية ويتخللها وجود العديد من الساييتوكينات، بما في ذلك مجموعة متنوعة من عوامل النخر الورمي والانتروكينات (IL). وكما ذكرنا فإن الساييتوكينات المحفزة للالتهاب، مثل TNF و IL-1B و IL-6، تلعب دوراً جوهرياً في آلية المرضية المسببة لالتهاب المفاصل الرثياني. كما تشارك هذه الساييتوكينات أيضاً في آلية حدوث تصلب الوعائي. ولا يزال دور IL-6 في تصلب الوعائي مثيراً للجدل. ومع ذلك، فإنها واحدة من الساييتوكينات الأكثر تواجد في لويحات تصلب الوعائي atherosclerotic plaques، وهناك مؤشر على أن كل من TNF- α و IL-6 هما عوامل محفزة لتكون تصلب الشرايين [95].

ومن الآليات الأخرى المشتركة بين حدوث التهاب المفاصل الرثياني والتصلب الوعائي هو تنشيط-NLRP3 inflammasome كمساهم محتمل في العملية الالتهابية في كلا الحالتين [96]. (انظر الشكل 9-)



8. 2 اضطراب وظيفة الطبقة البطانية الوعائية:

أحد أسباب التصلب الوعائي هو تنشيط الطبقة البطانية الوعائية، فعادةً ما تستجيب الطبقة البطانية للإشارات الفيزيائية والكيميائية للحفاظ على التوازن الوعائي، عن طريق إنتاج مجموعة من العوامل التي تتحكم في توتر العضلات المحيطة بالوعاء الدموي، بالإضافة للاتصاق والانتشار الخلوي، وضبط آليات تخثر الدم، والحدثيات الالتهابية الموضعية، ما يظهر أهمية الطبقة البطانية بالمشاركة في الاستجابة الالتهابية [97].

في الحالات التي يستمر فيها تحفيز البطانة لفترة طويلة، مثل التدخين، وارتفاع ضغط الدم، والعدوى الجهازية المزمنة، والالتهاب المزمن مثل التهاب المفاصل الرثياني، يحدث اضطراب في وظيفة هذه البطانة، يترافق مع زيادة جزيئات الالتصاق الخلوية واضطراب في توتر العضلات الوعائية ونفوذية الجدار لمواد مثل البروتينات الشحمية، مما يؤدي في نهاية المطاف إلى تراكم البالعات والنسيج الليفي. يتبع ذلك تشكل العصيدة الوعائية واحتمالية تمزقها والتسبب بخرات دموية وحوادث قلبية وعائية أخرى [5].

8. 3 الشدة التأكسدية Oxidative stress:

وهي آلية أخرى مشتركة بين الداء الرثياني وأمراض القلب والشرابين. حيث يرتبط عدم التوازن بين العوامل المؤكسدة ومضادات الأكسدة عند مرضى الداء الرثياني باضطراب وظيفة العضلة القلبية وتقليل فعالية البروتينات الشحمية عالية الكثافة واضطراب وظيفة البطانة الوعائية [98].

8. 4 القصة العائلية والعوامل الوراثية:

هناك أدلة متضاربة حول تأثير القصة العائلية للإصابة بالتهاب المفاصل الرثياني على خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية مقارنة بمن ليس لديهم قصة عائلية سابقة. حيث تشير بعض الدراسات إلى عدم وجود تأثير، بينما تشير دراسات أخرى إلى أن وجود القصة العائلية يرتبط بزيادة أمراض القلب والأوعية [99].

ومن الفرضيات التي تستند إليها هذه الدراسات هو دور مستضدات الكريات البيض البشرية (HLA) والمورثات ذات الصلة بها، والتي تعتبر العوامل الوراثية الرئيسية المرتبطة بالأمراض المناعية الالتهابية، بما في ذلك التهاب المفاصل الرثياني. حيث يتضاعف معدل الوفاة بأمراض القلب والأوعية لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني الذين يحملون نسختين من الأليل ذو الحاتمة المشتركة 04 * HLA-DRB1 [100].

بالإضافة لمورثات عائلة العامل المنخر للورم TNF، وخاصة تلك التي تشفر سيتوكينات TNF- α و TNF- β . فبالإضافة لكونها عوامل خطر للإصابة بالتهاب المفاصل الرثياني فهي تشارك في حدوث الالتهاب الوعائي. حيث تبين أن وجود أليلات محددة منها لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني يزيد من خطر الإصابة بأمراض القلب والشرابين [101].

8. 5 تأثير العلاجات المستخدمة لدى مرضى الداء الرثياني على خطر أمراض القلب والشرابين:

تشمل الخطة العلاجية للداء الرثياني العديد من العوامل، وعادة ما تتبع نهجاً تدريجياً يعتمد على مرحلة المرض والاستجابة للعلاج. حيث يركز العلاج الأولي على التحكم في الأعراض باستخدام المسكنات والعلاج الفيزيائي، والتحكم في المرض باستخدام الأدوية التقليدية المعدلة لالتهاب المفاصل الرثياني (cDMARD) كعلاج مفرد.

فإن لم يتم ضبط المرض، فمن اللازم زيادة الجرعة بالإضافة لإمكانية مشاركة الأدوية البيولوجية أو أدوية أخرى.

وتسمى الأدوية البيولوجية بهذا الاسم لأنها تُنتج في أنظمة خلوية حية، وتنقسم إلى تلك التي تثبط عامل النخر الورمي TNF (anti-TNF) وتلك التي تثبط الساييتوكينات الأخرى أو المسارات الحيوية أو الخلايا [102].

تؤثر كل فئة من هذه الأدوية على خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية بطريقة مختلفة. ففي حين يزيد بعضها مثل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) من الخطر، يلعب البعض الآخر مثل الأدوية البيولوجية دوراً وقائياً حيث تخفض من خطورة الإصابة بأمراض القلب إلى مستوى مماثل لغير المصابين بالتهاب المفاصل الرثياني [103].

مضادات الالتهاب اللاستيرويدية

عرفت العلاقة بين مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs) وخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية منذ عقود. وفي دراسة حديثة لتقييم خطر الإصابة باحتشاء العضلة القلبية الحاد (AMI) لدى استخدام كل من مضادات الالتهاب الغير ستيرويدية التقليدية والانتقائية، أشارت النتائج إلى ازدياد الخطورة منذ الأسبوع الأول لاستخدام جميع الأدوية، خاصةً بجرعات عالية، ولم يكن هناك خطر إضافي عند الاستخدام الطويل الأمد (أكثر من 30 يوماً) باستثناء الديكلوفيناك. وتبين أن استخدام السيليكوكسيب celecoxib يرتبط بخطورة مماثلة للـ NSAIDs التقليدية. كما لوحظت زيادة بنسبة 18% في خطر حدوث أي حوادث قلبية وعائية [104].

الستيرويدات:

غالبًا ما يعطى مرضى التهاب المفاصل الرثياني الستيرويدات القشرية خلال النوب الحادة التي لا يمكن ضبطها، وكعلاج وسيط أثناء تغيير الأدوية المعدلة للداء الرثياني (DMARD). وقد تبين أنها تزيد من خطر الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية لدى المرضى، بما في ذلك احتشاء العضلة القلبية الحاد بنسبة 47% [105]. وأظهرت الدراسات أن الجرعة المنخفضة منها مثل البريدنيزولون prednisolone (5-10 ملغ/يوم) تحمل خطرًا إضافيًا. كما يبدو أن هناك ارتباطًا معتمدًا على الجرعة بين استخدام الستيرويدات والوفاة بأسباب أخرى غير قلبية، حيث لوحظ وجود عتبة تبدأ من 8 مجم / يوم من البريدنيزولون [106].

الأدوية المعدلة لالتهاب المفاصل الرثياني Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD).

يعتبر الميثوتريكسات methotrexate الداء الأهم والأكثر شيوعاً بين الأدوية المعدلة لالتهاب المفاصل الرثياني. وتشمل الأدوية الأخرى كل من السلفاسالازين sulfasalazine وهيدروكسي الكلوروكوين hydroxychloroquine والفلونوميد leflunomide والسايكلوسبورين cyclosporine.

أظهر الميثوتريكسات أفضلية على غيره من الأدوية المعدلة للمرض، ويبدو أنه يقلل من خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية في حالة الداء الرثياني. ومع ذلك لا تزال الآلية الدقيقة وراء هذا التأثير غير معروفة. وهناك تقارير تشير إلى أن ذلك يرتبط بتأثيراته على الكوليسترول والجذور الحرة، بالإضافة إلى منع تأثيرات الساييتوكينات المحفزة للتصلب العصيدي مثل IL-11 و IL-6 و $TNF-\alpha$ ، مما يؤدي إلى تحسين وظيفة الأوعية الدموية والتوازن الوعائي [79].

ويستخدم السلفاسالازين كعلاج مشترك مع الميثوتريكسات أو كعلاج فردي للمرضى الذين لا يمكنهم استخدام الميثوتريكسات [107]. كما يستخدم هيدروكسي الكلوروكوين أيضاً في مزيج مع أدوية أخرى. ورغم أن ليس لديه نفس الفائدة المتوقعة كالأدوية الأخرى، يبدو أنه مرتبط بفعالية استقلابية أفضل وانخفاض في معدل حدوث أمراض القلب والأوعية الدموية [108].

الأدوية البيولوجية المثبطة لعامل النخر الورمي anti-TNF .

تعمل هذه الأدوية البيولوجية إما كمستقبلات مثل (إيتانرسبت etanercept) أو كأضداد لعامل النخر الورمي مثل (إنفليكسيماب infliximab، أداليموماب adalimumab، سيرتوليزوماب certolizumab، غوليموماب golimumab). حيث تقوم بتنشيط عمل TNF وبالتالي تقليل الالتهاب، وهذا بدوره يقلل من خطر الأمراض القلبية الوعائية.

فقد تبين أن خطر الإصابة باحتشاء العضلة القلبية أقل لدى المرضى الذين يتلقون مثبطات TNF مقارنةً بالمرضى المعالجين بالأدوية المعدلة لالتهاب المفاصل الرثياني التقليدية [109].

الأدوية البيولوجية غير مثبطات عامل النخر الورمي.

تحتوي هذه المجموعة من الأدوية على آليات عمل متنوعة، تشمل أدوية مضادة لـ CD28 (أباتاسيبت abatacept)، ومضادات للخلايا البائية (ريتوكسيماب rituximab)، مضادات الـ IL-6 (توسيليزوماب tocilizumab)، ومضادات الـ IL-1 (أناكينرا anakinra). ويظهر المرضى الموضوعين على هذه الأدوية انخفاضاً في نسبة الحوادث القلبية والوعائية مقارنةً بالمرضى الذين لم يستخدموا الأدوية الحيوية من قبل أو توقفوا عن استخدامها [109]. ورغم المخاوف التي ترافق استخدام التوسيليزوماب كونه يترافق مع ازدياد مستويات الشحوم في الدم، فقد تبين أنه مرتبط أيضاً بتقليل خطر الأمراض القلبية والأوعية الدموية مقارنةً بالأدوية البيولوجية الأخرى [110].

9. نظام المتممة Complement System.

نظام المتممة هو جزء أساسي من المناعة المتأصلة ويعمل كجسر بينها وبين المناعة المكتسبة. يتكون من سلسلة من البروتينات التي تنتج غالباً (وليس حصراً) من الكبد، وتوجد في البلازما وعلى سطح الخلايا كطلائع بروتينية غير فعالة. يتم تفعيل هذه الطلائع استجابة لمؤثرات التهابية معينة بشكل متسلسل، ما يساهم في العديد من الحداثات المناعية بما في ذلك معالجة وتصفية المعقدات المناعية والتعرف على المستضدات الأجنبية وتعديل المناعة الخلطية والخلوية، وإزالة الخلايا الميتة والخاضعة للموت الخلوي المبرمج، بالإضافة للمشاركة في عمليات التئام الجروح وتجديد الأنسجة [111]. وعلى النقيض من هذه الأدوار المفيدة، فإن التفعيل الغير منتظم للمتممة قد يلعب دوراً في تطور كل من أمراض المناعة الذاتية والأمراض الالتهابية الأخرى لدى الإنسان، بما في ذلك التهاب المفاصل الرثياني حيث يتم استهداف الغضروف والعظم والأغشية الزليلية [112].

9. 1. سبل تفعيل المتممة:

يتكون نظام المتممة من أكثر من 30 بروتين تتراوح بين البروتينات المرتبطة بالغشاء أو البروتينات الموجودة في البلازما. ويوجد ثلاث سبل لتفعيل بروتينات المتممة هي: السبيل الكلاسيكي، السبيل البديل، وسبيل اللكتين. ويتم تفعيل كل منها وفقاً لتسلسل معين حيث يؤدي تفعيل أحد البروتينات لتفعيل البروتين الذي يليه وهكذا حتى تكتمل سلسلة التفعيل [113].

يعتمد تفعيل السبيل الكلاسيكي على الغلوبولينات المناعية IgG, IgM الموجودة ضمن المعقدات المناعية والتي تقود لارتباط معقد البروتين C1 معها من خلال تحت الوحدة C1q. حيث يؤدي ارتباط تحت الوحدة C1q مع الضد لتغييرات شكلية في معقد البروتين C1 والذي يقوم بدوره بتفعيل كل من البروتينات C4 و C2 وتشكيل المعقد C4bC2a المعروف بـ Classical pathway convertase. أما في حالة السبيل البديل يتم بداية تفعيل بروتياز السيرين والعامل D الذي يقوم بتجزئة العامل B لكل من تحت الوحدة Ba وتحت الوحدة Bb وذلك عند ارتباط

العامل B مع تحت الواحدة C3b الناتجة عن التحلله العفوي لـ C3 لكل من C3a و C3b. يرتبط C3b مع Bb ويكون هذا الارتباط ضعيفاً حتى يقوم العامل Properdin بزيادة ثباتيته.

يحدث تفعيل سبيل اللكتين استجابة للتعرف على اللكتين الرابط للمانوز والفيكولين في العديد من الروابط السكرية الموجودة على سطح العوامل الممرضة. وهذا يؤدي لتفعيل انزيمات بروتياز السيرين المرتبط باللكتين المرتبط بالمناوز

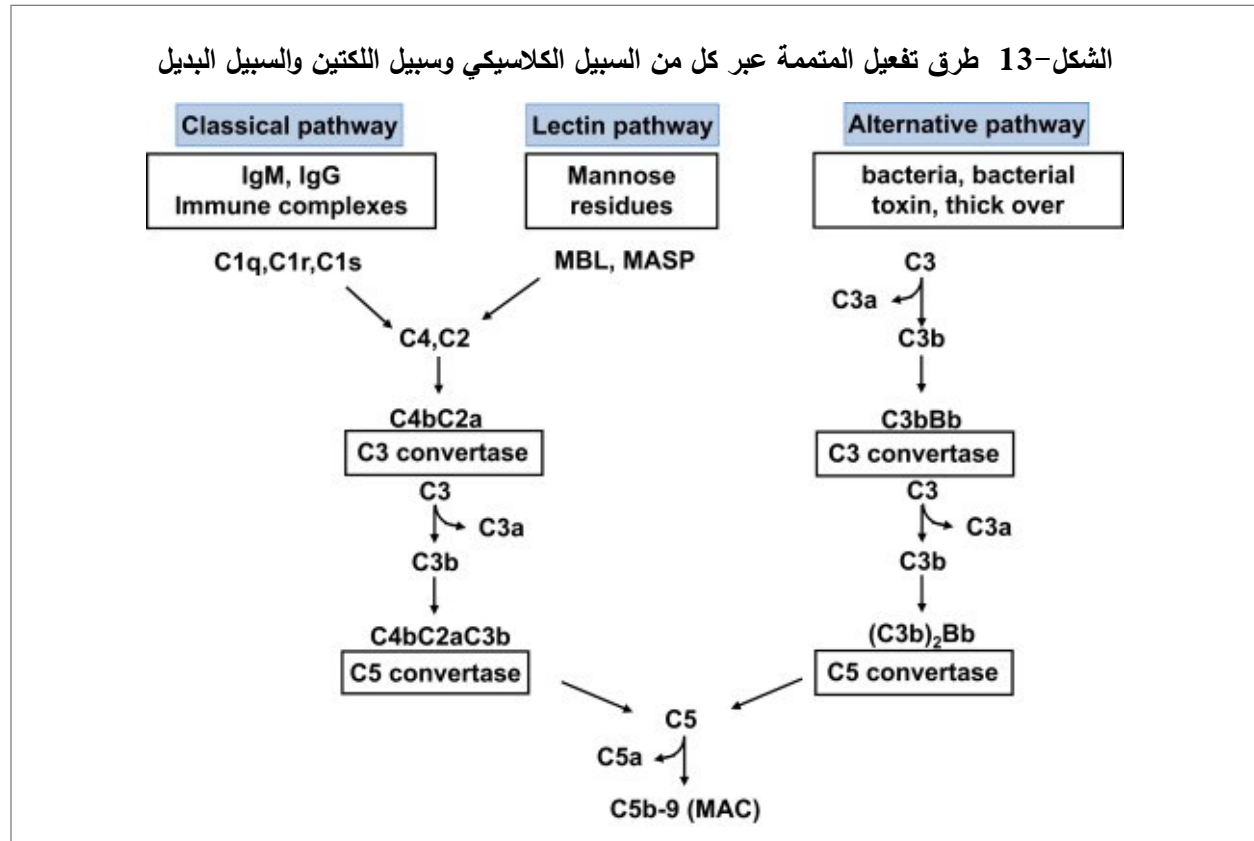
mannose-binding lectin-associated serine proteases (MASP-1, MASP-2, MASP-3)

والذي يعتبر الأنزيم الأساسي في سبيل اللكتين حيث يقوم بشطر الـ C4 والـ C2 مشكلاً الـ C4bC2a (C3 Convertase) كما في السبيل الكلاسيكي.

تلتقي كافة سبل تفعيل نظام المتممة عند البروتين C3 الذي ينشطر لكل من C3a و C3b الذي يساهم بتشكيل

الأنزيم القالب لـ C5 والذي يؤدي بدوره لتفعيل C5. يلي ذلك سلسلة من التفاعلات بين بروتينات المتممة

C5b, C6, C7, C8, C9 والتي تنتهي بتشكيل المعقد الحال للأغشية MAC (Membrane Attack Complex).



9. 2 دور المتممة في التهاب المفاصل الرثياني:

يشترك نظام المتممة في الآلية المرضية والتظاهرات السريرية للعديد من أمراض المناعة الذاتية مثل التهاب المفاصل الرثياني والذأب الحمامي والتهاب الأوعية ومتلازمة أضداد الفوسفوليبيد وغيرها [113].

وعلى الرغم من عدم الفهم الدقيق والتام للآلية الفيزيولوجية وراء ارتباط مكونات المتممة مع هذه الأمراض فقد تم اقتراح العديد من النظريات لتفسير هذه العلاقة، حيث افترض البعض أن انخفاض المستويات الطبيعية لبروتينات المتممة يحد من قدرة الجسم على التخلص بشكل طبيعي من المعقدات المناعية المتشكلة ضمنه، وبالتالي ازدياد تراكيز هذه المعقدات ما يؤدي الى ترسبها ضمن الأنسجة، وبالتالي حدوث أذية التهابية وإنتاج مستضدات ذاتية وتشكيل استجابة مناعية ذاتية [114]. وهذا ما توصلت له إحدى الدراسات حيث تم ربط انخفاض تركيز بروتيني المتممة C1q و C2 مع أمراض المناعة الذاتية ومنها الداء الرثياني [118].

في حين اعتمدت الفرضيات الأخرى التي تفسر هذه العلاقة على كون نظام المتممة يلعب دوراً أساسياً في ضبط توازن الجهاز المناعي تجاه المستضدات الذاتية. حيث يحتاج الجسم لنظام المتممة للتخلص من الخلايا للمفاوية التي تتفعل استجابة للمستضدات الذاتية أثناء تطور ونضج الجهاز المناعي، وبالتالي يؤدي نقص عناصر المتممة لاضطراب توازن الخلايا البائية وإنتاج أضداد ذاتية [115].

وتمت الملاحظة بأن ارتفاع تركيز بروتينات المتممة لدى المرضى يتناسب مع شدة المرض، وذلك لعدة أسباب، منها أن بروتينات المتممة هي أحد بروتينات الطور الحاد، وبالتالي يزداد تصنيعها استجابة للسيتوكينات الالتهابية مثل الانترلوكين-1، انترلوكين-6 وعامل النخر الورمي ألفا والانترفيرون غاما، حيث أن زيادة تفعيل المتممة يرتبط بتفعيل وتعزيز الحدثة الالتهابية في الداء الرثياني [116].

وقد ظهر وجود ارتباط بين ازدياد تفعيل المتممة والجزيئات الموجودة ضمن الغضاريف المفصالية مثل الفيبروموديولين، وبشكل خاص بعد التتسكس الغضروفي الذي يسببه الميتالوبروتيناز (MMP)، حيث يرتبط الفيبروموديولين مع C1q مما يطلق السبيل الكلاسيكي، في حين تقوم جزيئات أخرى مثل الديكورين والبيغليكان بمعاكسة هذه الآلية حيث ترتبط مع الـ C1q وتنشط تفعيل السبيل الكلاسيكي. ويعتبر التوازن بين هذه المكونات المسؤول الأساسي إذا ما سيبقى المفصل في حالة سليمة أم سيكون عرضة للأذية والتخرب [119].

أثبتت عدّة دراسات ارتباط كافة سبل المتممة بحدوث التهاب المفاصل الرثياني، فبالإضافة لتفعيل السبيل الكلاسيكي عبر المعقدات المناعية المترسبة ضمن المفاصل، والتي تشكلها الأضداد ذاتية مثل العامل الرثياني RF وأضداد الببتيد الحلقي المرتبط بالسيترولين ACPA، لوحظ انخفاض كل من العامل B والبروبردين ضمن السائل المفصلي بالإضافة لارتفاع تركيز الشكل الفعال من العامل B ما يدل على تفعيل السبيل البديل، كما تؤدي إضافة السكريات ومركبات الكربون للأضداد من نمط IgG galactosylation and carbamylation لدى المرضى لتفعيل سبيل اللكتين أثناء الحديثة الالتهابية [120].

ولعلّ أهم ما سلط الضوء على دور المتممة في الأمراض الرثوية بشكل عام، والداء الرثياني بشكل خاص هو الاكتشاف بأن اصطناع بروتينات المتممة وتفعيلها يمكن أن يتم بشكل أساسي ضمن المفاصل الملتهبة بمعزل عن اصطناعها في الكبد، حيث أثبت رودى وكولتين عام 1974 من خلال العديد من التجارب التي تضمنت التلوين المناعي وتحري بروتينات المتممة الموسومة بالمواد المشعة إمكانية اصطناع كل من بروتينات المتممة C2, C3, C4, C5 خارج الكبد ضمن الخلايا المبطنّة للغشاء الزليل للمفصل المصاب بالداء الرثياني [116]. وهذا ما أكدّه نيومان عام 2002 باستخدام تقنيات أكثر تطوراً حيث أبدت دراسته ازدياد تركيز الرنا المرسال لكل من الـ C3 والـ C3a والـ C5a والعامل B ومستقبلاتها ضمن المفصل المصاب [117]. كما يؤدي ارتفاع تراكيزها ضمن هذه المفاصل الى عبورها الأوعية الدموية وبالتالي ارتفاع تراكيزها المصلية.

ومن الجدير بالذكر أنه وعلى الرغم من التناقض بين الدراسات التي تقيم دور المتممة في الداء الرثياني فهناك توجه ملحوظ لدراسة دور الأدوية المثبطة للمتممة مثل الـ Eculizumab (اضداد وحيدة النسيلة تثبط بروتين المتممة C5) في التأثير على سير المرض [121].

9. 3 العلاقة بين المتممة C3 والحوادث القلبية الوعائية:

أوضحت الدراسات أن الإصابة بالمتلازمة الاستقلابية يترافق مع ارتفاع قيم المتممة المصلية C3 لدى المرضى. حيث تبين أن النسيج الشحمي مسؤول عن انتاج بروتينات المتممة وبشكل أساسي الـ C3، وهذا يوضح دور البدانة المركزية التي تشكل أحد عوامل هذه المتلازمة.

بالإضافة لارتباط كل من المقاومة على الأنسولين، والإصابة بالسكري [9]، واضطرابات الكبد [18]، بزيادة قيم الـ C3. ولكون المتلازمة الاستقلابية سبب رئيسي في تطور أمراض القلب والأوعية الدموية، يمكن التنبؤ بوجود علاقة بين ارتفاع قيم الـ C3 وهذه الأمراض [11].

وقد افترض أن تفعيل الـ C3 وانتاجه لـ C3a هو المسؤول عن الأذيات القلبية الوعائية المرافقة. يعد C3a وسيطاً التهابياً يمكن أن يرسل إشارات عبر مستقبله المحدد المرتبط بالغشاء (C3aR) الموجود على الخلايا المناعية والخلايا البطانية وخلايا العضلات الملساء [122]. تشمل تأثيرات C3a إطلاق سيتوكينات التهابية، إزالة تحبب الخلايا البدينة، وزيادة النفوذية الوعائية، وتقلص العضلات الملساء، وجذب الخلايا المناعية. وبالتالي يساهم في تشكيل الأرضية المناعية التي تسبق الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية.

ومع ذلك تعد البيانات المتعلقة بالعلاقة بين C3a وتطور أمراض القلب والأوعية الدموية نادرة. فقد تم نشر دراسة واحدة فقط حول هذا الموضوع [123]. أفادت هذه الدراسة حالة-شاهد بزيادة تراكيز C3a في البلازما لدى مرضى الشرايين الإكليلية (CAD) مقارنة بالجمهرة السليمة المطابقة بالعمر، ولكنها لم تأخذ في الاعتبار عوامل الارتباط المحتملة مثل السمنة والسكري وحالة التدخين أو استخدام الأدوية.

الباب الثاني

الفصل الثالث

1. منهج البحث

مكان الدراسة: مخبر مشفى التوليد الجامعي بدمشق.

مجموعة الدراسة: تمت الدراسة على مرضى التهاب المفاصل الرثياني المراجعين للمشافي والمراكز الصحية في

مشفى المواساة الجامعي ومشفى ابن النفيس.

تصميم الدراسة: دراسة مقطعية مستعرضة cross-sectional study.

مدة الدراسة: عام ميلادي كامل 2022-2023.

حجم العينة: 80 مريض و20 شاهد.

معايير إدخال المرضى Inclusion Criteria:

كافة المرضى المشخصين بالتهاب المفاصل الرثياني وفق معايير الجمعية الأمريكية لأمراض المفاصل والرابطة

الأوروبية لأمراض المفاصل عام 2010 (2010 ACR/EULAR criteria) [27].

معايير استبعاد المرضى Exclusion Criteria:

المرضى المصابون بأمراض مناعية ذاتية أخرى، ومرضى السرطان.

المرضى الذين يعانون من إنتانات أو حدثيات التهابية مرافقة.

معايير إدخال مجموعة الشاهد: عينة مأخوذة من أشخاص سليمين ظاهرياً من المجتمع لا يشكون من أي مرض

تماثل عينة المرضى من حيث العمر والجنس والعرق.

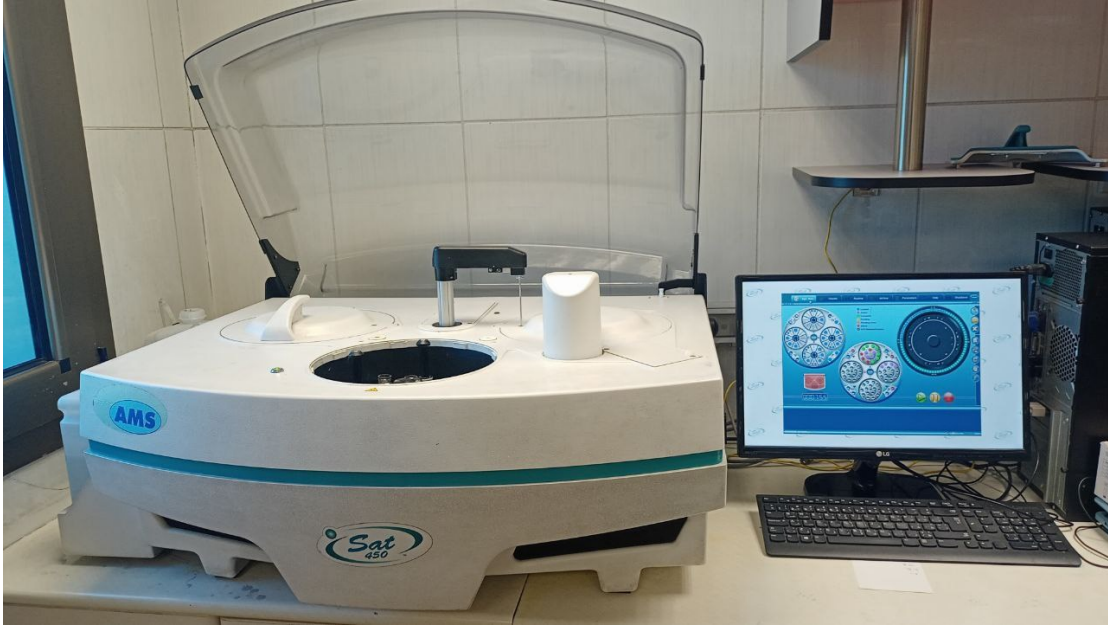
2. أدوات البحث:

المواد المستخدمة: كيتات معايرة المتممة C3 بطريقة عكسية _ كيتات معايرة CRP _ كيتات معايرة الشحوم الثلاثية _ كيتات معايرة الكوليسترول الكلي _ كيتات معايرة البروتينات الشحمية عالية الكثافة HDL (وكلها مصنعة من قبل شركة AMS alliance الإيطالية).

أنابيب إندورف 200 ميكرو لتر _ أنابيب سحب دم جافة.

الأجهزة المستخدمة: جهاز الكيمياء الآلي في مشفى التوليد من نوع AMS Sat 450.

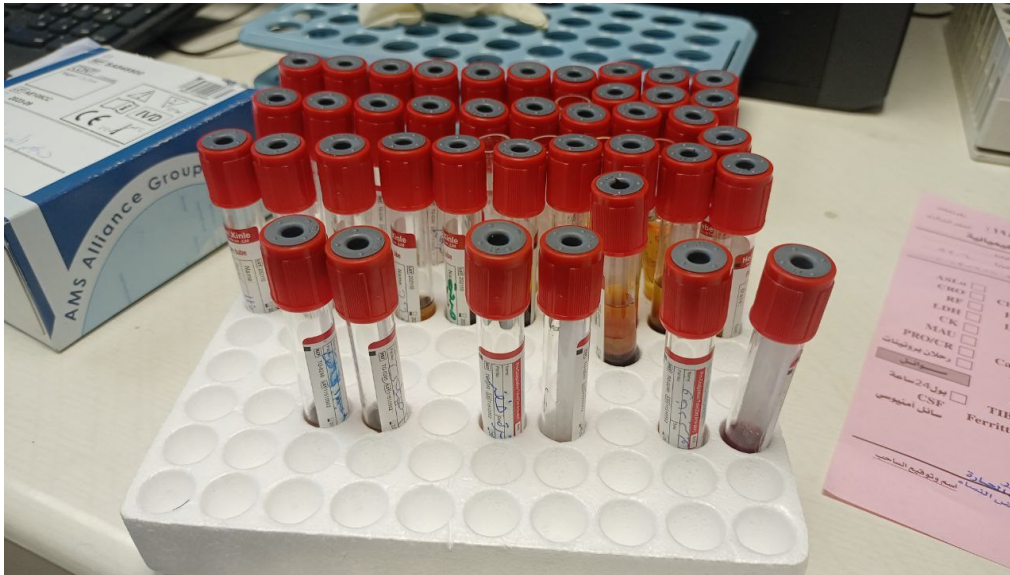
الشكل -14 جهاز الكيمياء الآلي AMS Sat 450 ضمن مشفى التوليد الجامعي.



الشكل -15 الكواشف المستخدمة في دراستنا



الشكل -16 بعض العينات الدموية التي اخذها من كلا المرضى والشواهد ضمن الأنابيب الجافة



3. استمارة البحث (الاستبيان):

المعلومات الشخصية للمريض

الاسم:	المشفى الذي قبل فيه المريض:	رقم الإستمارة:
العمر:		رقم الإضبارة
الجنس:	الشعبة التي قبل فيها المريض	رقم الهاتف:
الأعراض السريرية:	السوابق المرضية:	السوابق العائلية:
سكري: ☐ ارتفاع توتر شرياني: ☐ امراض قلبية مزمنة: ☐ ارتفاع شحوم الدم: ☐	غير ذلك ☐ سكري: ☐ ارتفاع توتر شرياني: ☐ امراض قلبية مزمنة: ☐ ارتفاع شحوم الدم: ☐	غير ذلك ☐ سكري: ☐ ارتفاع توتر شرياني: ☐ امراض قلبية مزمنة: ☐ ارتفاع شحوم الدم: ☐
غير مدخن:	مدخن:	باكيت/سنة
طول المريض: cm	وزن المريض: Kg	BMI :
محيط الخصر: (المجال المرجعي لدى الرجال 102 cm < / لدى النساء 89 cm <)		
ضغط الدم الشرياني أثناء سحب العينات الدموية:		
تاريخ تشخيص الإصابة بالداء الرثياني:		
نشاط المرض وفق DAS28-CRP:		
الأدوية المستخدمة في العلاج		تاريخ بدء المعالجة
قيم نتائج التحاليل المخبرية		
التحليل	النتيجة	المجال المرجعي
C3		90-180 mg/dL
CRP		< 6 mg/L
ESR		0-22 mm/h for men 0-29mm/h for women
Glucose		70-100 mg/dL
التحليل	النتيجة	المجال المرجعي
Cholesterol		< 200 mg/dL
Triglyceride		< 150 mg/dL
HDL		> 40 mg/dL for men > 50 mg/dL for women
Anti CCP		< 20 U/ml

4. الموافقة المستنيرة:

انا الطبيب نجم البني سأقوم بإجراء بحث بعنوان:

العلاقة بين المتممة C3 والحوادث القلبية الوعائية لدى مرضى الداء الرثياني

سأقوم بأخذ عينة دموية من المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الرثياني والمراجعين أو المقبولين في مشفىي
المواساة الجامعي وابن النفيس في دمشق ومعايرة قيمة كل من C3 وال CRP والمشعرات الأخرى التي تدخل في
تقييم عوامل الخطورة القلبية لدى المرضى.

هدف مشروع البحث:

تحري وجود علاقة بين بروتين المتممة C3 وتطور الآفات القلبية الوعائية لدى مرضى الداء الرثياني

_المشاركة في البحث طوعية لا إكراه فيها.

_لن تتأثر رعاية المريض الصحية إن اعتذر عن المشاركة في البحث او انسحب من الدراسة

_لا يترتب على المشارك أي تكاليف لها علاقة بالبحث

_سيتم أخذ معلومات عن المشارك من ملفه الموجود ضمن المشفى

_تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طي السر والكتمان.

أقر أن هذه الموافقة تمت بعد الاطلاع على التفاصيل الواردة سابقاً والإجابة عن كل أسئلتي واستفساراتي حول
الموضوع.

اسم المريض وتوقيعه: في / / 2023

5. خطة العمل بالبحث:

تناولت دراستنا هذه 80 مريض من المرضى السوريين البالغين (13 ذكور / 67 اناث) المشخصين بالتهاب المفاصل الرثياني وفق معايير الجمعية الأمريكية والرابطة الأوروبية لأمراض المفاصل 2010 ACR/EULAR المذكورة سابقاً. حيث قمنا باختيار المرضى المراجعين لكل من عيادات وشعب المفاصل في كل من مشفى المواساة الجامعي ومشفى ابن النفيس. بالإضافة الى 20 شاهد من غير المصابين بالتهاب المفاصل الرثياني والمماثلين لمرضى دراستنا من حيث العمر والجنس.

تم استجواب المرضى وأخذ قصة مرضية ودوائية مفصلة بعد الحصول على موافقتهم بالاشتراك في هذا البحث. كما تم فحص المرضى من قبال الأطباء الاختصاصيين من أجل حساب مشعر DAS-28 CRP لكل منهم، وذلك بهدف تقييم حالة وشدة التهاب المفاصل الرثياني لديهم، بالإضافة الى قياس ضغط الدم الشرياني وقياس الطول والوزن. وتم تدوين المعلومات الخاصة بكل مريض في الاستمارة المخصصة له.

5. 1 أخذ العينات الدموية:

بعد الانتهاء من أخذ القصة المرضية والدوائية وإجراء الفحوصات السابقة قمنا بسحب عينات دموية على انابيب جافة للحصول على المصل، وفقاً لشروط سحب الدم المعروفة، مع مراعاة الصيام لمدة 12 ساعة وأن يتم ذلك قبل أخذ الأدوية.

نقلت العينات من المشافي المذكورة الى مشفى التوليد الجامعي (مكان إجراء الدراسة) خلال ساعتين من جمعها ضمن حاظفة مبردة، وتم اجراء التحاليل المطلوبة بنفس اليوم، وسجلت ضمن الاستمارة الخاصة بكل مريض.

5. 2 التحاليل التي تم إجراؤها:

قمنا بقياس قيمة المتممة C3 بالطريقة العكسية، بالإضافة لقياس قيم الـ CRP وسكر الدم الصيامي والكوليسترول والدهون الثلاثية والـ HDL، بواسطة جهاز AMS Sat 450 الآلي للتحاليل الكيميائية. مع مراعاة القيام باختبارات ضبط الجودة لكل من التحاليل السابقة.

5. 3 معايرة بروتين المتممة C3:

يتكون الكاشف من أضداد مناعية موجهة لبروتين المتممة C3 بالإضافة لمحلول واقٍ Buffer solution للتأكد من أن التفاعل يتم ضمن شروط الـ PH المطلوبة. ويعرّف الاختبار على أنه اختبار مناعي عكسي Immunoturbidimetric يتم فيه قياس شدة العكارة الناتجة عن تشكل معقد مناعي غير منحل عند تفاعل بروتين المتممة C3 ضمن العينة مع الأضداد الموجهة للـ C3 ضمن الكاشف، عند طول الموجة 340nm. حيث تتناسب شدة العكارة مع قيمة المتممة C3 الموجودة في المصل. المجال المرجعي لقيم المتممة C3 لدى البالغين يتراوح بين 180 - 90 mg/dl. بينما مجال القياس يتراوح بين 430 - 15 mg/dl (وذلك حسب الكاشف المستخدم في دراستنا).

5. 4 معايرة البروتين الارتكاسي -C:

هو أيضاً اختبار مناعي عكسي، يعتمد على مبدأ التفاعل بين البروتين الارتكاسي -C الموجود في العينة والأضداد الموجهة للبروتين الارتكاسي -C البشري المرتبطة بحبيبات اللاتكس ضمن الكاشف. يتم فيه تحديد قيم الـ CRP من خلال قياس الفرق بين شدتي الامتصاص للعينة خلال فترة زمنية ثابتة هي 5 دقائق، ويتم ذلك بدرجة حرارة 37 درجة مئوية، وطول موجة امتصاص 540nm.

المجال المرجعي لقيم CRP أقل من 6 mg/L (وذلك حسب الكاشف المستخدم في دراستنا)

الفصل الرابع

النتائج

1. التحليل الوصفي للعينات المرضية ومقارنتها مع عينات الشاهد:

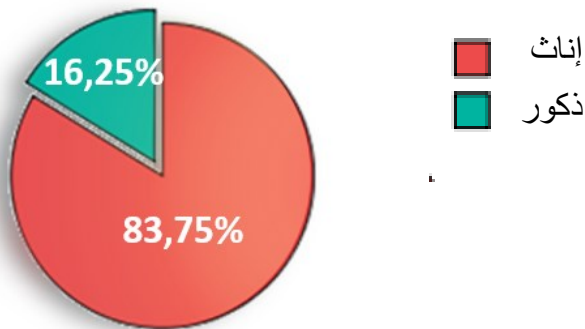
شملت دراستنا مجموعتين: المجموعة الأولى تضم 80 مريض من المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الرثياني، والتي تنطبق عليهم شروط الإدخال المذكورة سابقاً. المجموعة الثانية وهي مجموعة الشاهد وتضم 20 شخصاً سليمين ظاهرياً وتتناسب مع مجموعة المرضى من حيث العمر والجنس.

1. 1 توزيع المرضى والشواهد ضمن العينة وفقاً للجنس:

الجدول-2 توزيع المرضى والشواهد ضمن العينة وفقاً للجنس

الجنس	عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد الشواهد	النسبة المئوية
ذكر	13	%16.25	5	%25
انثى	67	%83.75	15	%75
المجموع	80	%100	20	%100

مخطط 1- النسبة المئوية لتوزيع الذكور والإناث في عينة المرضى

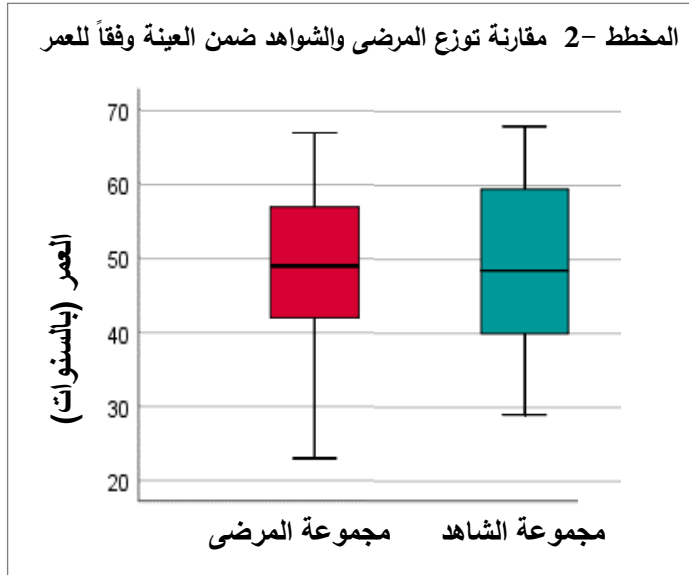


حيث بلغت نسبة الذكور مقارنةً مع

الإناث لدى المرضى حوالي 5/1 وفقاً

للمخطط-1

1. 2. مقارنة توزيع المرضى والشواهد ضمن العينة وفقاً للعمر:



بلغ المتوسط الحسابي لعمر عينة المرضى في دراستنا 48.5 سنة والانحراف المعياري 10.3 حيث تراوحت الأعمار بين 25-67 سنة. وكان المتوسط الحسابي لعمر عينة الشاهد 49.3 سنة والانحراف المعياري 11.9 كما تراوحت الأعمار بين 28-68 سنة.

1. 3. نتائج التحاليل المخبرية التي تم إجراؤها:

جدول 3- نتائج التحاليل المخبرية لكل من مجموعتي الشاهد والمرضى

عينة المرضى	عينة الشاهد	المشعرات المخبرية
تم التعبير عن القيم بالشكل التالي: المتوسط الحسابي $\pm$ الانحراف المعياري. (القيمة الأدنى - القيمة الأعلى)		
25.5 $\pm$ 19.9 (1.2 - 132)	1.1 $\pm$ 3.9 (2.1 - 6.2)	CRP (mg/dl)
67 $\pm$ 80 (4.8 - 197) *	-	العامل الرثثاني RF (U/ml)
115 $\pm$ 156 (11 - 474) *	-	أعداد الببتيد الحلقي المرتبط بالسيترولين Anti-CCP (U/ml)
24.7 $\pm$ 98.9 (70 - 223)	9.1 $\pm$ 89.3 (76 - 112)	سكر الدم الصيامي (mg/dl)
64.8 $\pm$ 131 (39 - 291)	32.6 $\pm$ 103 (64 - 163)	الشحوم الثلاثية (mg/dl)
53.5 $\pm$ 181 (95 - 386)	32.3 $\pm$ 155 (117 - 240)	الكوليسترول (mg/dl)
12.7 $\pm$ 56 (33 - 86)	15.4 $\pm$ 60.2 (38 - 75)	HDL (mg/dl)
38.8 $\pm$ 154 (58 - 270)	27.4 $\pm$ 113 (75 - 163)	المتممة C3 (mg/dl)

- من الجدير بالذكر أننا لم نقوم في دراستنا بمعايرة الـ RF والـ Anti-CCP، وإنما قمنا بأخذ النتائج من أضايبير المرضى، حيث حرصنا على اختيار النتائج الأحدث.

2. نتائج الدراسة الإحصائية التحليلية:

2. 1 دراسة العلاقة بين قيم المتممة C3 والاصابة بالتهاب المفاصل الرثياني

قمنا بإجراء اختبار independent sample t test عند معامل ثقة $\text{Confedince interval} = 95\%$ لمقارنة

قيم المتممة بين مجموعة المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الرثياني ومجموعة الشاهد غير المصابين. فكان

هناك ارتفاع في القيم المصلية لبروتين المتممة C3 لدى المرضى (154 ± 38.8) بالمقارنة مع مجموعة الشاهد

(113 ± 27.4) ضمن الشروط ; $P < 0.05$, $t(98) = -5.42$

إحصاءات وصفية:

جدول 4- دراسة وصفية لقيم المتممة في مجموعتي المرضى والشاهد

الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	العينة المدروسة	قيمة المتممة C3
38.871	154.29	80	المرضى	
27.408	113.54	20	الشاهد	

جدول 5- نتائج قيم اختبار independent sample t test لدراسة وجود فرق احصائي في قيم المتممة C3 بين

عينة الشاهد والمرضى

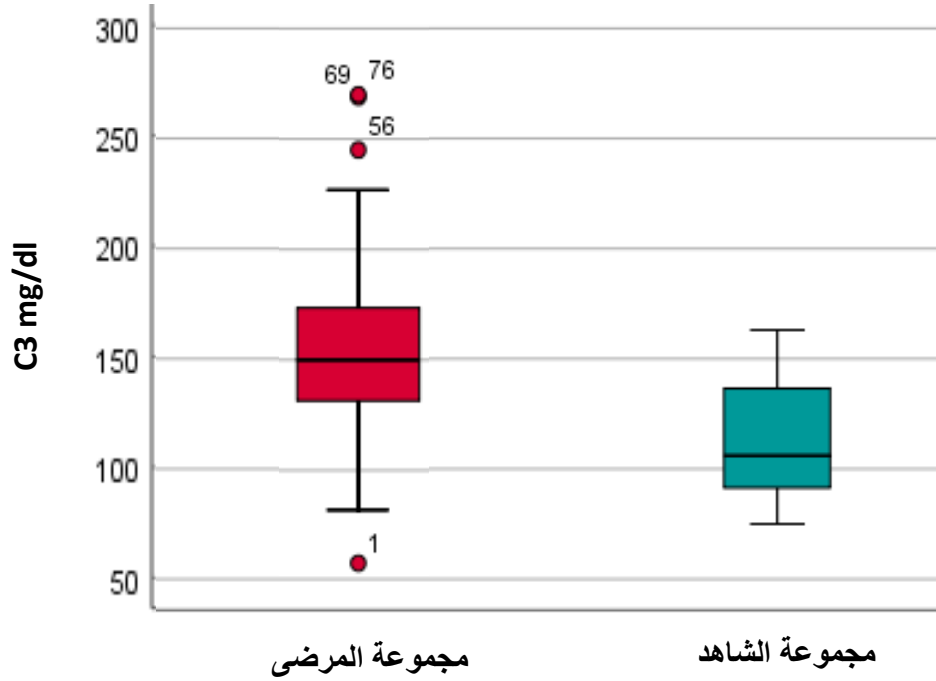
الفرق بين المتوسطين	P-Value	درجة الحرية	قيمة T المحسوبة	دراسة متساوية التباين
-40,837	,000	98	-5,423	

نجد من الجدول 5- أن قيمة P أصغر بكثير من 0.05 ، أي أنه عند مستوى ثقة 95% توجد فروق ذات دلالة

إحصائية. حيث تكون قيمة المتممة C3 أعلى لدى مجموعة المرضى بالمقارنة مع مجموعة الشاهد. كما يوضح

المخطط-5.

المخطط 3- اختلاف قيم المتوسط الحسابي لقيم المتممة C3 لكل من عينة المرضى وعينة الشاهد



2. 1. 2 دراسة العلاقة بين المتممة C3 والجنس لدى كل من عيني الشاهد والمرضى.

قمنا بإجراء اختبار independent sample t test عند معامل ثقة 95% = Confedince interval

لمقارنة قيم المتممة بين الذكور والإناث لكل من مجموعتي المرضى والشاهد. فلم نجد فارق احصائي هام.

جدول 6- نتائج قيم اختبار independent sample t test لدراسة وجود فرق احصائي في قيم المتممة C3 بين الذكور والإناث في كل من مجموعتي الشاهد والمرضى.

الفرق بين المتوسطين	P-Value	درجة الحرية	قيمة T المحسوبة	
12.689	,310	98	1.022	دراسة متساوية التباين لمجموعة المرضى
9.000	,539	18	,626	دراسة متساوية التباين لمجموعة الشاهد

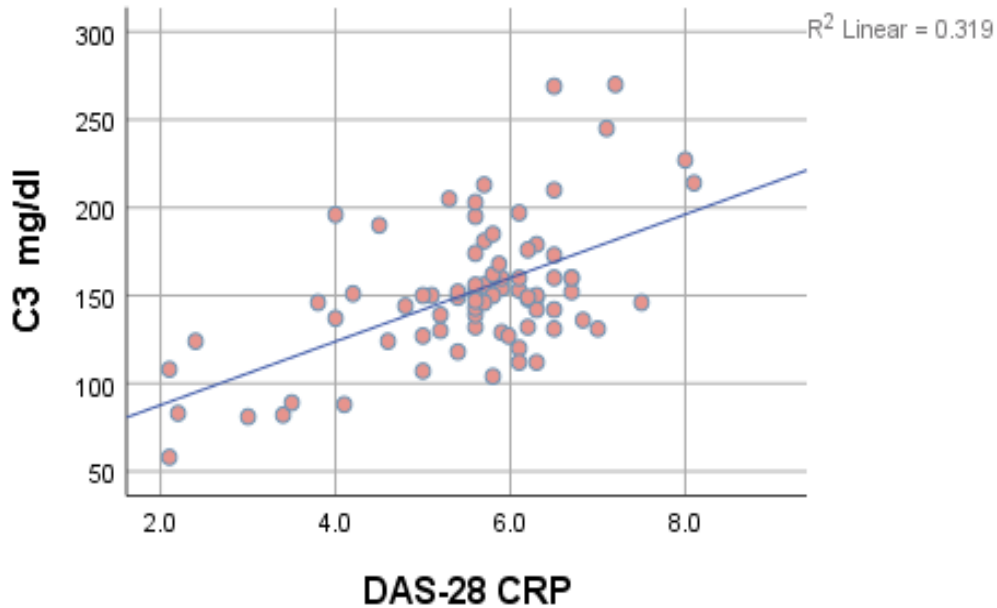
2. 2 دراسة العلاقة بين قيمة المتممة C3 وشدة نشاط المرض:

لدراسة العلاقة بين القيم المصلية لبروتين المتممة C3 وشدة نشاط التهاب المفاصل الرثياني قمنا بإجراء اختبار ترابط Pearson Correlation بين قيم المتممة C3 لدى المرضى مع قيم مشعر Das-28 CRP (الذي يقيم شدة ونشاط المرض)، بهدف معرفة فيما إذا كان هناك علاقة تربط تغير قيم المتممة مع تغير قيمة المشعر.

الجدول 7- نتائج اختبار الارتباط لبيرسون بين كل من قيم المتممة C3 ومشعر نشاط المرض DAS-28

DAS-28		المتمة C3
.628	قيمة شدة الارتباط لبيرسون	
.000	P-Value	
80	العدد	

المخطط 4- توزيع قيم المتممة C3 بالمقارنة مع قيم مشعر نشاط المرض DAS-28



يلاحظ وجود ترابط إيجابي قوي الشدة strongly positively correlated بين المتممة C3 وقيم المشعر .DAS-28 CRP

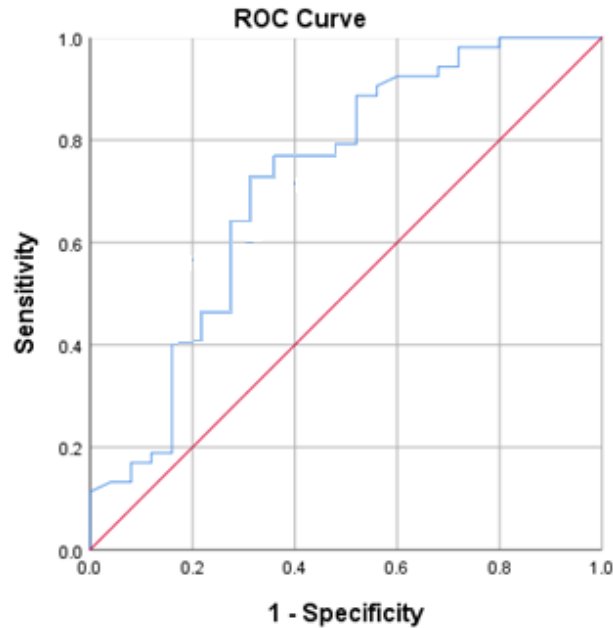
حيث نجد من الجدول 7- أن قيمة P أصغر بكثير من 0.05 أو $P < 0.05$, $r(80) = 0.628$

2.2 حساب Cut-off Value لقيمة المتممة C3.

قمنا بإجراء اختبار منحنى ROC لتقييم عيار المتممة C3 كمشعر حيوي للتنبؤ بشدة المرض.

وذلك من خلال معرفة المساحة تحت المنحنى AUC (Area Under the Curve) والتي تشير كل ما اقتربت من القيمة 1 الى زيادة في حساسية ونوعية الاختبار. كما قمنا بتحديد القيمة الفاصلة Cut-off Value للمتممة C3 التي تمثل القيمة الحدية حيث يلاحظ ارتباط كبير بين المتممة C3 عند تجاوز هذه القيمة وشدة نشاط المرض حسب مشعر .DAS-28 CRP

المخطط 5- منحنى ROC لقيم المتممة C3 وعلاقتها بشدة نشاط المرض حسب مشعر DAS-28 CRP



فكانت النتائج كالآتي:

المساحة تحت المنحنى $Auc=0.723$ وهي تشير الى وجود ارتباط قوي بين المتممة C3 وشدة نشاط المرض.

وقمنا باختيار Cut-off Value للمتممة C3 عند 140.5 mg/dl حيث تعطي قيمة حساسية

77.4 % Sensitivity ونوعية 71 % Specificity.

2. 3 دراسة العلاقة بين قيم المتممة C3 والمشتريات المخبرية الأخرى لدى المرضى:

2. 3. 1 العلاقة بين المتممة C3 وأضداد الببتيد الحلقي المرتبط بالسيترولين anti-CCP:

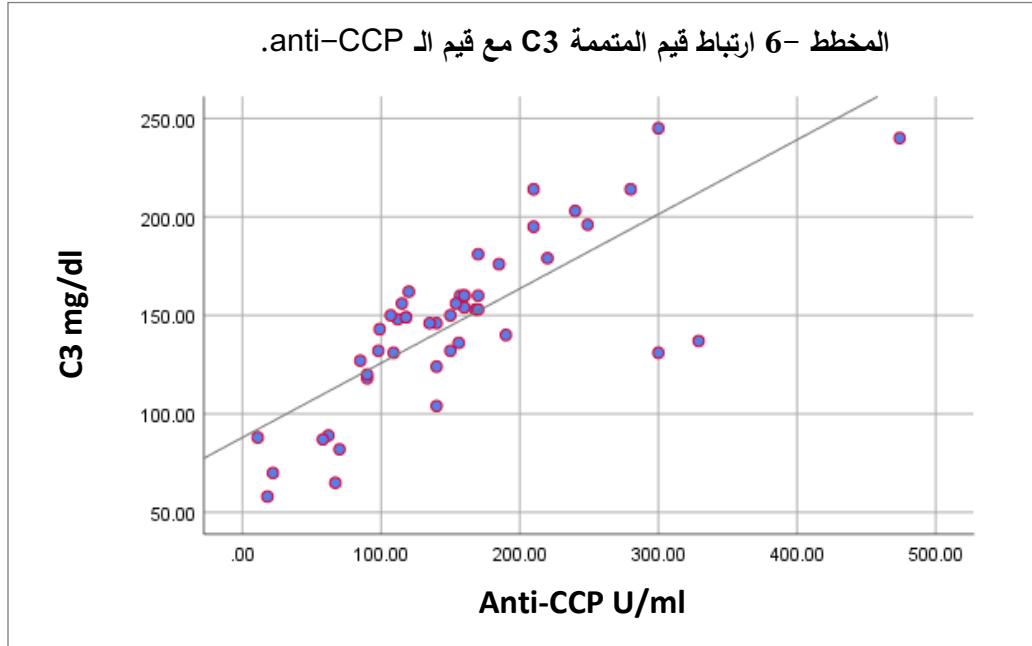
لدراسة العلاقة بين القيم المصلية لبروتين المتممة C3 وقيم الـ anti-CCP لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني

قمنا بإجراء اختبار ترابط Pearson Correlation بين قيم المتممة C3 مع قيم الـ anti-CCP لدى المرضى

بهدف معرفة فيما إذا كان هناك علاقة تربط بينهما.

الجدول -8 نتائج اختبار الارتباط لبيرسون بين كل من قيم المتممة C3 وقيم الـ anti-CCP لدى المرضى.

anti-CCP		المتتممة C3
.550	قيمة شدة الارتباط لبيرسون	
.000	P-Value	
80	العدد	



وتمت ملاحظة وجود ترابط إيجابي متوسط الشدة moderately positively correlated بين المتممة C3 وقيم الـ anti-CCP حيث نجد من الجدول -8 أن قيمة P كانت أصغر بكثير من 0.05 أو $P < 0.05$, $r(78) = 0.550$

2.3.2 العلاقة بين المتممة C3 والعامل الرثياني RF:

قمنا كذلك بإجراء اختبار ترابط Pearson Correlation بين قيم المتممة C3 مع قيم الـ RF لدى المرضى بهدف معرفة فيما إذا كان هناك علاقة تربط بينهما.

الجدول -9 نتائج اختبار الارتباط لبيرسون بين كل من قيم المتممة C3 وقيم الـ RF لدى المرضى.

RF		المتممة C3
.294	قيمة شدة الارتباط لبيرسون	
.142	P-Value	
80	العدد	

يبين الجدول -9 أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من 0.05 عند معامل ثقة 95% وهذا يدل وفقاً لدراستنا على عدم

وجود ارتباط بين قيم المتممة C3 والعامل الرثياني RF.

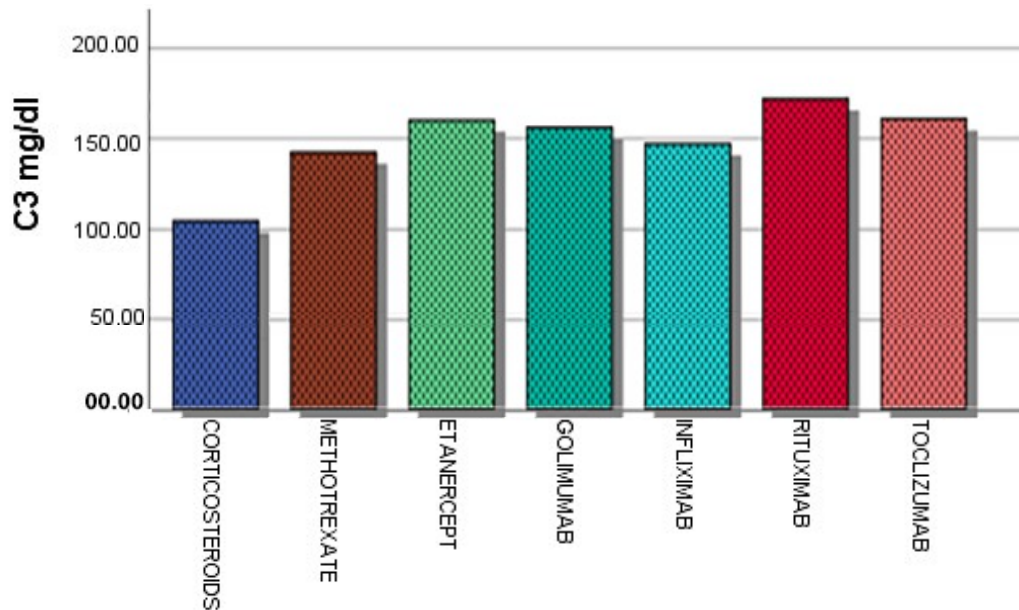
4. 2 دراسة قيم المتممة C3 بالمقارنة مع العلاج المستخدم لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني:

قمنا بتقسيم المرضى الى مجموعات بحسب الأدوية المستخدمة في المعالجة ودراسة المتوسطات الحسابية لقيم المتممة C3 لكل منها وفق الجدول -10.

الجدول -10 قيم المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لقيم الـ C3 بحسب الأدوية المستخدمة في العلاج.

الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	
33.6	104.5	6	CORTICOSTEROIDS
29	142.5	24	METHOTREXATE
35.1	160	13	ETANERCEPT
35.9	156	8	GOLIMUMAB
39.5	147	5	INFLIXIMAB
47.5	171.9	13	RITUXIMAB
47.6	161	11	TOCLIZUMAB

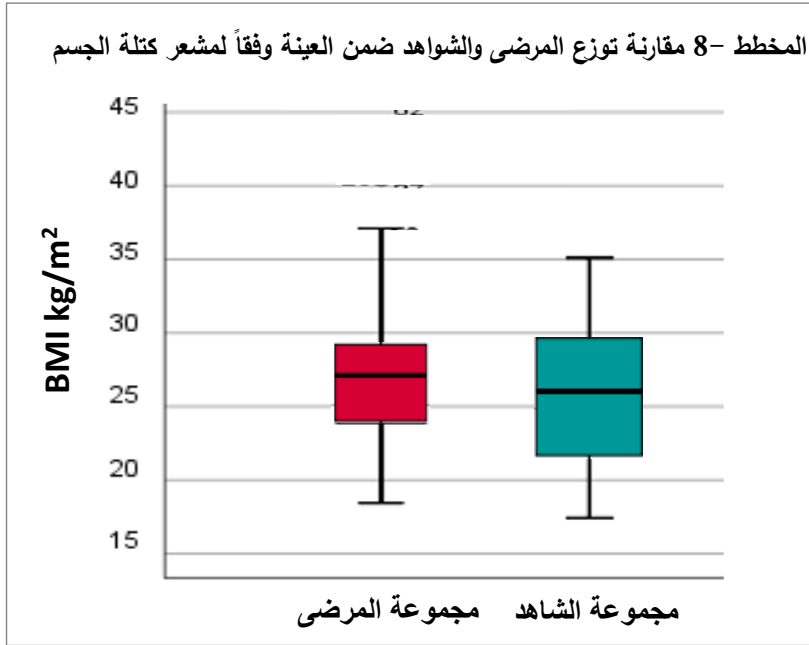
المخطط-7 المتوسط الحسابي لتراكيز المتممة C3 بحسب الأدوية المستخدمة في العلاج.



يلاحظ انخفاض قيم المتممة C3 لدى المرضى الذين يتناولون الستيروئيدات القشرية بالمقارنة مع قيم الـ C3 لدى بقية المجموعات.

في حين كانت قيم الـ C3 لدى المرضى المعالجين بالـ RITUXIMAB هي الأعلى.

2. 5. مقارنة توزيع المرضى والشواهد ضمن العينة وفقاً لمشعر كتلة الجسم:



نظراً لوجود علاقة بين مشعر كتلة الجسم

BMI وتراكيز المتممة C3 (كما ذكرنا

سابقاً)، قمنا بتحري وجود اختلاف بين قيم

BMI لدى كل من مجموعتي المرضى

والشاهد.

بلغ المتوسط الحسابي لمشعر كتلة الجسم

لدى مجموعة المرضى في دراستنا 27.4

وقيمة الانحراف المعياري 5.2

وكان المتوسط الحسابي لمشعر كتلة الجسم لدى مجموعة الشاهد 26.1 بينما قيمة الانحراف المعياري 5.4

وعند القيام باختبار Independent Sample t test عند معامل ثقة 95% = Confidence interval لم

نجد فارق إحصائي هام حيث كانت قيمة P-value أكبر من 0.05 كما يوضح الجدول-11

جدول - 11 نتائج قيم اختبار independent sample t test لدراسة وجود فرق إحصائي في قيم مشعر كتلة

الجسم بين عينة الشاهد والمرضى

دراسة متساوية التباين	قيمة T المحسوبة	درجة الحرية	P-Value	الفرق بين المتوسطين
	-1.393	98	.167	-1.778

5. 2 دراسة انتشار عوامل الخطورة القلبية بين المرضى والشواهد:

قمنا بحساب مشعر الخطورة القلبية والتصلب الوعائي لكل من المرضى والشواهد وذلك باستخدام الخوارزمية

(The American Heart Association) ASCVD Risk Calculator) الموضوع من قبل الجمعية الأمريكية لأمراض القلب (The American

Heart Association)، التي تقدر خطورة الإصابة خلال 10 سنوات [140].

والتي تعتمد على تقييم عمر المريض، الجنس، العرق، قيمة الكوليسترول الكلي والكوليسترول الحميد HDL،

تناول أدوية خافضة للشحوم، قيمة الضغط الشرياني الانقباضي، تناول أدوية خافضة للضغط، وجود إصابة بالداء

السكري، وجود قصة تدخين. حيث يتم التقييم كما هو موضح بالجدول

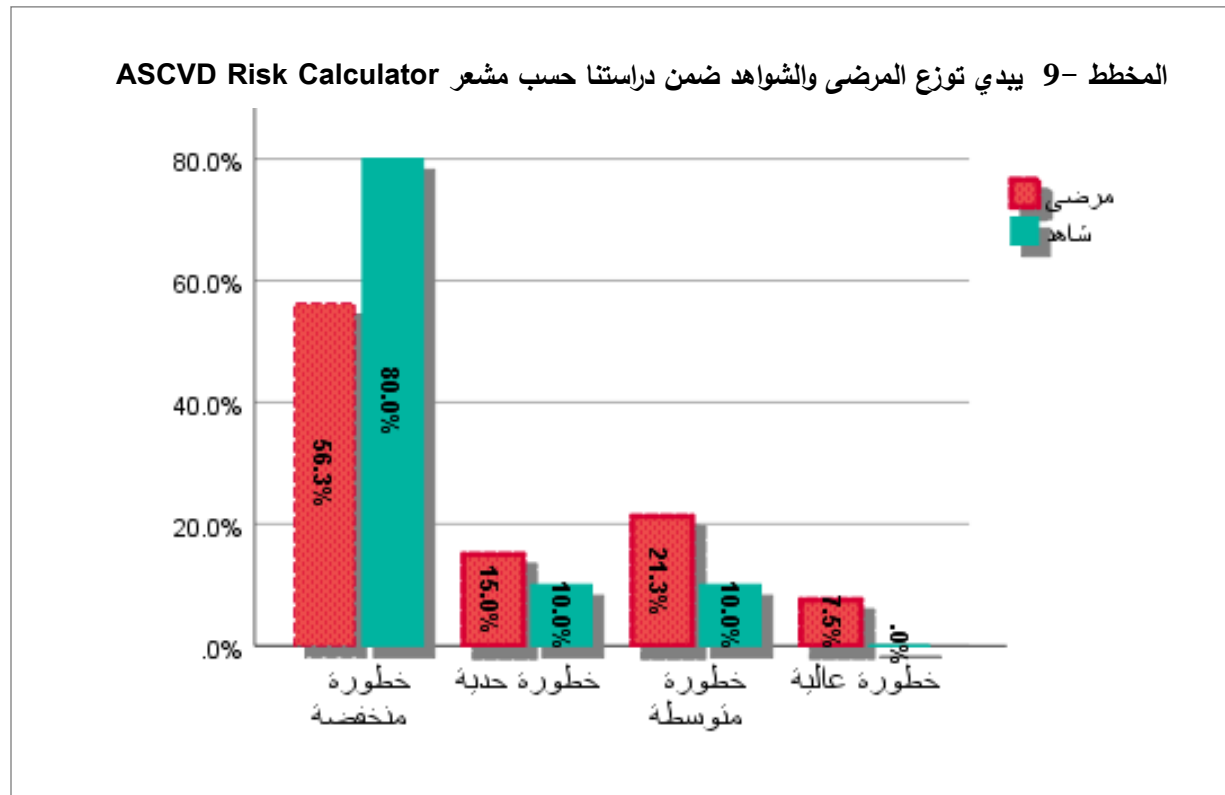
جدول 12- درجات خطورة الإصابة القلبية وفق مشعر ASCVD Risk Calculator

قيمة المشعر	درجة الخطورة
5-0	خطورة منخفضة
7-5	خطورة حدية
20-7	خطورة متوسطة
>20	خطورة عالية

وتوزعت البيانات في دراستنا وفقاً للشكل التالي:

جدول 13- توزع المرضى والشواهد ضمن دراستنا على مشعر ASCVD Risk Calculator

عينة الشاهد	عينة المرضى	
20/16 80%	80/45 56.3%	خطورة منخفضة
20/2 10%	80/12 15.0%	خطورة حدية
20/2 10%	80/17 21.3%	خطورة متوسطة
—	80/6 7.5%	خطورة عالية



تم القيام باختبار Mann Whitney U لتحديد إذا كان هناك اختلاف في قيم مشعر الخطورة للإصابة بالأمراض القلبية الوعائية بين مجموعة المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الرثياني ومجموعة الشاهد الغير المصابين. حيث يستخدم هذا الاختبار عند المقارنة بين مجموعتين مستقلتين تحويان على متغيرات نوعية independent categorical variables.

- تنص فرضية العدم في هذا الاختبار على أن توزيع قيم خطورة الإصابة القلبية متماثلة لدى كل من

مجموعتي المرضى والشواهد.

جدول 14- نتيجة اختبار Mann-Whitney

593	Mann-Whitney U
.041	P-Value

و كانت نتيجة الاختبار وفق الجدول 14-

حيث قيمة P أصغر من 0.05 أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة. وبالتالي يمكننا رفض فرضية العدم والقول بأن توزع قيم خطورة الإصابة القلبية يختلف بين مجموعتي المرضى والشواهد، وبالتالي يمكن إثبات وجود اختلاف بين مرضى التهاب المفاصل الرثياني والشاهد من حيث خطورة الحوادث القلبية الوعائية.

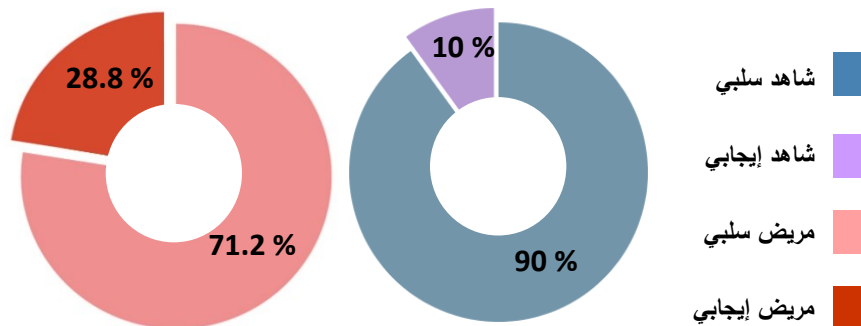
2. 6 العلاقة بين قيم المتممة C3 وخطورة الإصابة القلبية الوعائية لدى مرضى

التهاب المفاصل الرثياني:

لدراسة العلاقة بين قيم المتممة C3 وعوامل الخطورة القلبية الوعائية لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني قمنا بتقسيم عينات الدراسة الى أربعة مجموعات هي (كما يوضح المخطط -10) :

- 1- مجموعة الشاهد ممن لديهم مشعر خطورة منخفض أو حدي (شاهد سلبي).
- 2- مجموعة الشاهد ممن لديهم مشعر خطورة متوسط أو مرتفع (شاهد إيجابي).
- 3- مجموعة المرضى ممن لديهم مشعر خطورة منخفض أو حدي (مريض سلبي).
- 4- مجموعة المرضى ممن لديهم مشعر خطورة متوسط أو مرتفع (مريض إيجابي).

المخطط -10 النسبة المئوية لتقسيم عينات المرضى والشاهد وفق مشعر الخطورة القلبية.



قمنا باستخدام اختبار One-Way ANOVA لمقارنة تأثير قيم المتممة C3 على خطورة الحوادث القلبية الوعائية لدى المصابين وغير المصابين بالتهاب المفاصل الرثياني ضمن المجموعات السابقة.

جدول -15 دراسة وصفية لتوزيع لقيم المتممة C3 ضمن مجموعات الخطورة

عدد العينات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
18	112.54	27.201
2	148.761	13.125
57	147.11	32.815
23	172.09	47.117

جدول -16 نتيجة اختبار One-Way Anova

درجة الحرية	مربع المتوسطات	القيمة F	P-Value
3	16529.517	14.330	.000

حيث يبين الجدول 16 أن قيمة مستوى الدلالة اقل بكثير من 0.05 وهذا يدل على أنه عند معامل ثقة 95% يوجد تأثير مهم لقيم المتممة C3 على خطورة الأذية القلبية الوعائية $[F(3,96) = 14.3, P=0.000]$.

ولمعرفة طبيعة الاختلاف بين المجموعات السابقة قمنا بإجراء اختبار Post-Hoc Multiple Comparisons من النمط Dunnett T3، والذي يساعد على تحديد المجموعات التي تختلف عن بعضها البعض بالضبط.

جدول 17- مقارنة بين قيم المتممة C3 ومشعر الخطورة القلبية لدى مجموعات الشواهد والمرضى.

المجموعة المدروسة	مجموعة المقارنة	الفرق بين المتوسطات الحسابية	P-Value
شاهد سلبي	شاهد إيجابي	-45.533	.001
	مريض سلبي	-42.405	.000
	مريض إيجابي	-71.489	.000
شاهد إيجابي	شاهد سلبي	45.533	.001
	مريض سلبي	3.128	.998
	مريض إيجابي	-25.956	.032
مريض سلبي	شاهد سلبي	42.405	.000
	شاهد إيجابي	-3.128	.998
	مريض إيجابي	-29.084	.031
مريض إيجابي	شاهد سلبي	71.489	.000
	شاهد إيجابي	25.956	.032
	مريض سلبي	29.08	.031

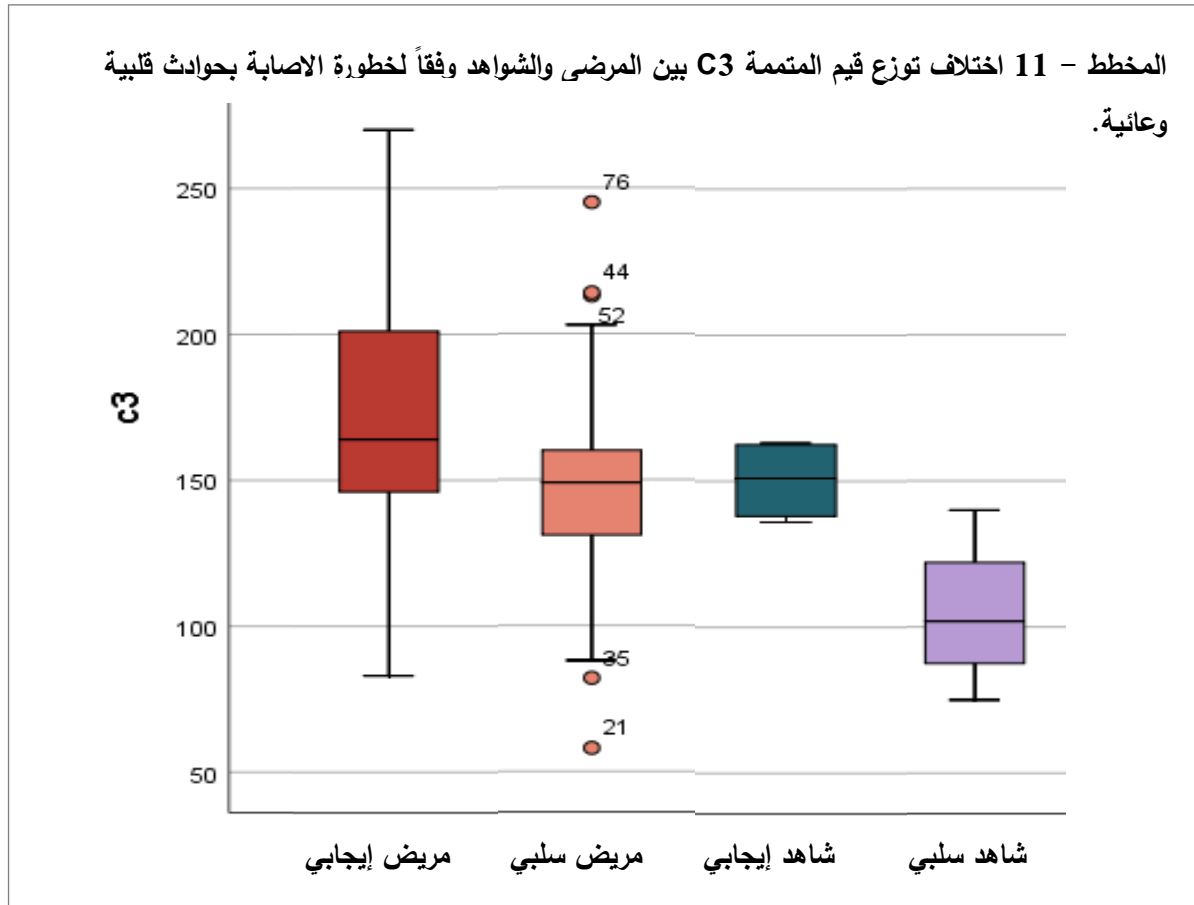
والذي أشار (كما يوضح الجدول 17) الى أن المتوسط الحسابي لقيم الـ C3 لدى مجموعة الشاهد بدون عوامل الخطورة القلبية تبدي اختلاف واضح عن كل من مجموعتي المرضى بدون عوامل الخطورة القلبية والمرضى ذوي عوامل الخطورة القلبية.

ويمكن تلخيص الاختلاف بين المجموعات السابقة (كما يظهر المخطط 11) وفق ما يلي:

- اختلاف بين مجموعة الشواهد منخفضة وحدية الخطورة (شاهد سلبي) ومجموعة الشواهد متوسطة ومرتفعة الخطورة (شاهد إيجابي).
- اختلاف بين مجموعة الشواهد منخفضة وحدية الخطورة (شاهد سلبي) وكل من مجموعات المرضى.

- اختلاف بين مجموعة المرضى منخفضة وحدية الخطورة (مريض سلبي) ومجموعة المرضى متوسطة ومرتفعة الخطورة (مريض إيجابي).

وبأخذ هذه النتائج بعين الاعتبار يمكن الاستنتاج بأن ارتفاع قيم المتممة C3 تترافق مع ازدياد خطورة الحوادث القلبية الوعائية لدى كل من مجموعتي الشاهد ومرضى التهاب المفاصل الرثياني.

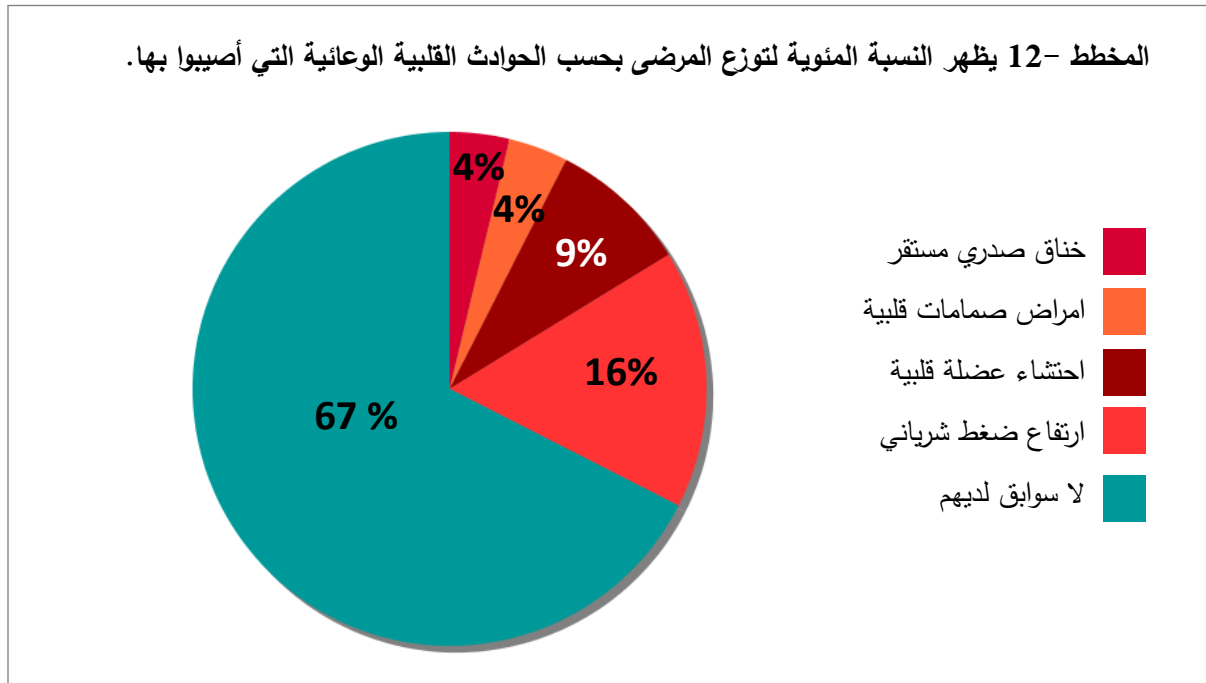


7. 2 اختلاف قيم المتممة C3 لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني بحسب طبيعة

الأمراض القلبية الوعائية:

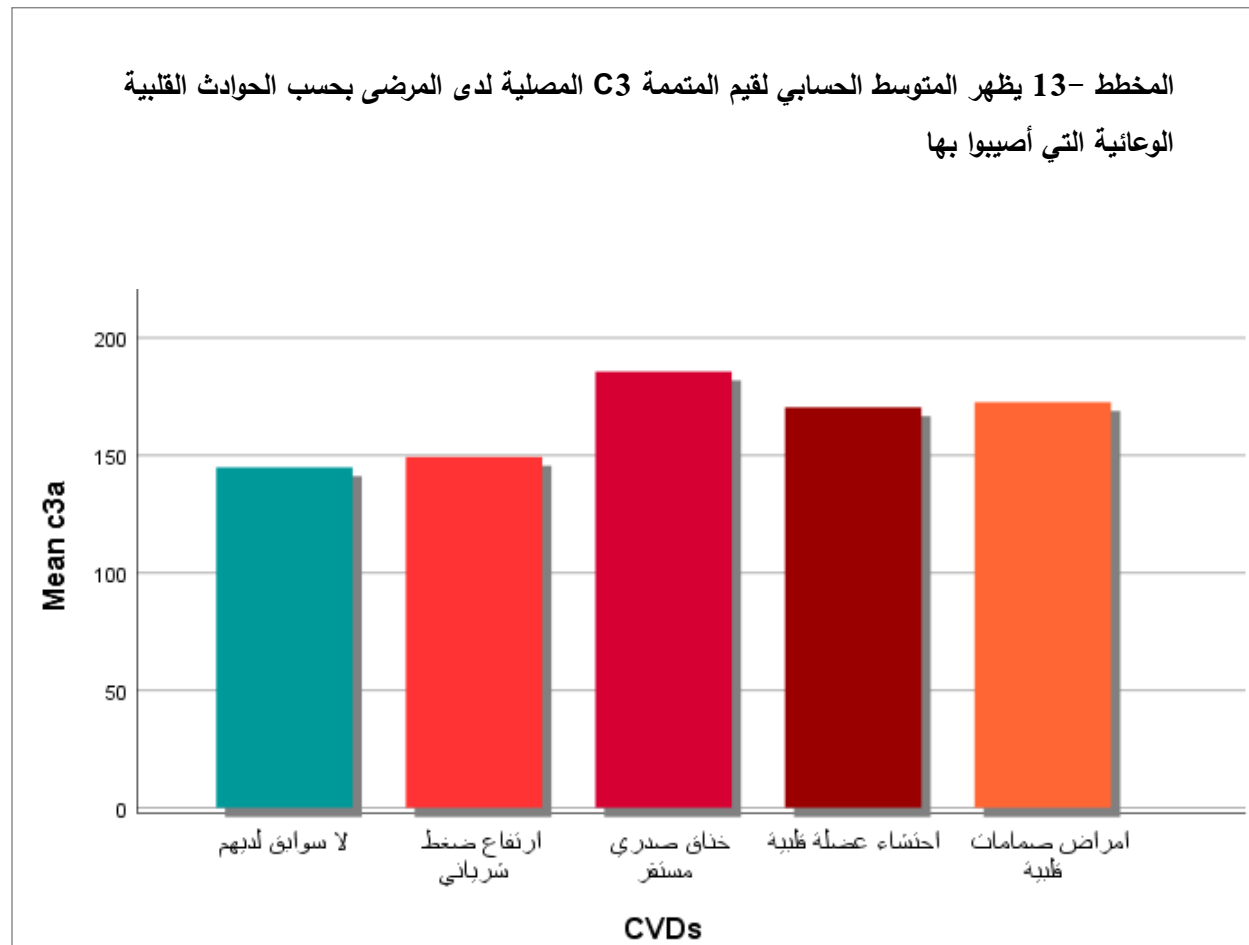
قمنا بتقسيم مجموعة المرضى بحسب الأمراض والحوادث القلبية التي تعرضوا لها سابقاً، لتحري وجود علاقة بين قيم

الـ C3 والأمراض القلبية التي يعاني منها المرضى. كما يوضح المخطط-12



جدول -18 دراسة وصفية لتوزع لقيم المتممة C3 لدى المرضى بحسب الحوادث القلبية التي أصيبوا بها

عدد العينات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	
52	145	36	مرضى بدون سوابق لحوادث قلبية
13	149	39	مرضى لديهم ارتفاع ضغط شرياني
4	185	94	مرضى لديهم خناق صدري مستقر
7	170	51	مرضى لديهم احتشاء عضلة قلبية
4	173	24	مرضى لديهم أمراض صمامات قلبية



وعند القيام باختبار كاي المربع كانت قيمة الـ $P\text{-value} < 0.05$ وبالتالي لم نجد دلالة إحصائية على وجود اختلاف في قيم المتممة بين المجموعات السابقة.

الفصل الخامس

المناقشة

يعتبر التهاب المفاصل الرثياني من أكثر الأمراض المناعية الذاتية التي تمت دراستها، ومع ذلك هناك الكثير من الجدل بين الدراسات حول العديد من النواحي المتعلقة بالمرض مثل معدل انتشاره وآليته المرضية وغيرها، فكان الهدف من هذه الدراسة تسليط الضوء على المرض والحوادث القلبية المرافقة له بالإضافة لفهم الدور الذي تلعبه المتممة C3 في كل هذا.

أظهرت دراستنا التي ضمت 80 مريض مصاب بالتهاب المفاصل الرثياني و20 شاهد من غير المصابين من السكان السوريين توزع لافقت بين الذكور والإناث في مجموعة المرضى حيث بلغ عدد الذكور 13 (16.3%) بينما كان عدد الإناث 67 (83.7%). أي بنسبة تقارب إصابة ذكر واحد مقابل إصابة خمسة إناث، وهذا يؤكد على أن نسبة انتشار المرض أعلى لدى الإناث منها لدى الذكور، ويتفق مع الدراسة البرازيلية [22] (Leia Sena, 2020) حيث بلغت نسبة الإناث فيها 86%، إلا أن هذه النسبة أعلى من المتعارف عليه سابقاً والتي تقارب 4/1 لصالح الإناث كما أظهرت الدراسات السابقة ومنها الدراسة الإسبانية [20] (Arias de la Rosa, 2020).

يمكن أن يعزى هذا الاختلاف إلى عدة أسباب منها اختلاف الخلفيات العرقية للمرضى بين دراستنا والدراسة السابقة، ما يفتح المجال أمام احتمال وجود متغيرات وراثية قد تساهم في ذلك.

علاقة بروتين المتممة C3 بالتهاب المفاصل الرثياني:

تطرق العديد من الباحثين إلى دراسة بروتين المتممة C3 لدى مرضى الداء الرثياني وذلك كونه أحد بروتينات الطور الالتهابي الحاد وأحد أكثر بروتينات المتممة وفرة في المصل [111].

إلا أن نتائج هذه الدراسات لا تخلو من التناقض والاختلاف فيما بينها ففي حين أظهرت دراسة بريطانية (Walport [115] et, 2001) عدم تغير قيم المتممة لدى المصابين بالمرض، أشارت دراسات أخرى أحدث منها إلى ارتباط تركيز الـ C3 مع الإصابة بالداء الرثياني. لكنها لم تتمكن من تحديد طبيعة هذا الارتباط، فقد أظهر البعض ارتفاع قيم الـ C3 المصلي في المرحلة ما قبل السريرية للمرضى (Sena, L. et 2021) [8]، بينما استنتج البعض الآخر أن هذا الارتفاع لا يظهر الا ضمن السائل المفصلي، في حين أن القيم المصلية المرتفعة للمتممة تصبح قابلة للكشف بعد ظهور الأعراض السريرية (Sjo berg, A. 2005) [118].

وقد اقتصرنا دراستنا على معايرة قيم بروتين المتممة C3 في المصل لدى المرضى المشخصين مسبقاً ولم تشمل المرضى في المرحلة ما قبل السريرية، وأظهرت النتائج وجود ارتباط بين القيم المصلية لبروتين المتممة C3 والإصابة بالتهاب المفاصل الرثياني حيث أبدى المصابين بالتهاب المفاصل ازدياد هذه القيم بالمقارنة مع غير المصابين. وهذا قد يشير إلى دور بروتين المتممة C3 في الآلية المرضية للداء الرثياني، حيث تم إثبات دورها في العديد من الأمراض ذات الأراضية المناعية مثل الأمراض الجلدية والكلوية والرئوية [124].

وبالمقارنة مع الدراسات الأخرى أظهرت كل من الدراسة الإيطالية (Francesco Ursini, 2017) [17]، والدراسة الإيطالية (Eleonora Ballanti, 2011) بالإضافة للدراسة البرازيلية [22] (Leia Sena, 2020) والإسبانية (Arias de la Rosa, 2020) [20] نتائج مشابهة لدراستنا حيث لوحظ ارتفاع قيم المتممة المصلية C3 بالمقارنة مع الشاهد. وفق الجدول_ 20

بينما لاحظت دراسة أمريكية [129] (Elizabeth A. Bemis, 2019) أن التغير الأكبر في قيم بروتينات المتممة لدى مرضى الداء الرثياني كان على حساب الـ C3a والـ C2 بينما لم يبدى تغير الـ C3 دلالة هامة، وفسرت ذلك بكون الـ C3a مستقلب ناتج عن تفعيل الـ C3. بالتالي وأثناء الحثية الإلتهابية يؤدي تفعيل الـ C3 إلى تحوله لـ C3a وهذا ما يحد من ارتفاع تركيزه رغم زيادة إنتاجه في الجسم.

ومن الجدير بالذكر هنا بأننا لم نجد في دراستنا فارق احصائي هام في قيم الـ C3 بين الذكور والإناث في كل من مجموعتي المرضى والشاهد.

جدول -20 مقارنة نتائج دراستنا مع نتائج الدراسات العالمية فيما يخص ارتباط المتممة C3 مع الإصابة بالداء الرثياني.

C3 mg/dl	المتوسط الحسابي mean	الانحراف المعياري standard deviation	P-value
دراستنا	154	38	<0.05
	123	27	
الدراسة البرازيلية Sena 2020	169	24	<0.05
	155	22	
الدراسة الإيطالية Ursini 2017	174	32	<0.05
	144	29	
الدراسة الإسبانية la Rosa 2020	180	46	<0.05
	124	21	
الدراسة الإيطالية Ballanti 2011	159	42	<0.05
	112	31	

بدراستنا للعلاقة بين قيم الـ C3 ونشاط المرض وذلك من خلال المقارنة مع قيم مشعر Das-28 CRP. أظهرت النتائج وجود ارتباط إيجابي بينهما. حيث يرتفع تركيز المتممة المصلي استجابة لزيادة شدة أعراض المرض وازدياد الحدة الالتهابية في الجسم.

وهذا يتفق مع نتائج الدراسة الإسبانية [20] (Arias de la Rosa, 2020) والدراسة الهندية (Rozaleen

[125] Dash, 2016) والدراسة الهندية [126] (Devyani Anand, 2014). وفق الجدول-21.

جدول -21 مقارنة نتائج دراستنا مع نتائج الدراسات العالمية فيما يخص ارتباط المتممة C3 مع قيم المشعر DAS-28.

P-Value	قيمة شدة الارتباط	
.000	.628	دراستنا
.033	.712	الدراسة الهندية Dash 2016
.000	.701	الدراسة الهندية Anand 2014
تم ذكر وجود ارتباط من خلال تمثيل بياني دون إظهار نتائج احصائية		الدراسة الإسبانية la Rosa 2020

كما قمنا باختيار قيمة الـ Cut-off Value للمتممة C3 في دراستنا عند 140.5 mg/dL وذلك بمعدل حساسية 77.4% ونوعية 71%. حيث يلاحظ وجود ارتباط واضح مع قيم مشعر DAS-28 CRP (الذي يقيّم شدة نشاط المرض) عند تجاوز قيمة الـ Cut-off. وهذا مشابه لنتائج الدراسة الإسبانية (Arias de la Rosa, 2020) حيث كانت الـ Cut-off Value أكبر من 143.5 mg/dL بمعدل حساسية 80% ونوعية 75%.

كما أوضحت دراستنا وجود ارتباط إيجابي بين قيم المتممة C3 وقيم الـ Anti-CCP لدى المرضى وهذا بدوره يدل على دور أضداد الببتيد الحلقي المرتبط بالستروولين في تفعيل المتممة في الداء الرثياني ويعزز من أهمية معاييرها لدى المرضى. وتأتي هذه النتيجة مؤكدة لما توصلت إليه كل من الدراسة الصينية (Chunhua, Xun, 2012) [127] والدراسة الإسبانية (Arias de la Rosa, 2020) [20].

ويجدر بنا هنا الذكر بأننا قمنا بأخذ نتائج الـ Anti-CCP من أضايبير المرضى ولم نقم بمعايرتها في نفس وقت معايرة بروتين المتممة C3، حيث حرصنا على أخذ نتيجة آخر اختبار قام به المريض، مع العلم أن تراكيز الـ Anti-CCP تبقى إيجابية لمدة تتجاوز الثلاث سنوات بغض النظر عن نوعية العلاج المستخدم ومدى الاستجابة له [128].

كما لم نجد علاقة هامة احصائياً بين قيم الـ C3 وقيم الـ RF لدى المرضى ايجابيين العامل الرثياني. ويعزى ذلك الى التغير الكبير في مستويات العامل الرثياني لدى المرضى خلال سير المرض.

إن المرضى في دراستنا يخضعون لخطط علاجية مختلفة كما أنهم لم يلتزموا بنوع واحد من الدواء خلال فترة العلاج. وللتأكد من عدم وجود تأثير لهذه الأدوية على التراكيز المصلية للمتممة C3 لديهم قمنا بتقسيم المرضى بحسب الأدوية المستخدمة في العلاج ومقارنة قيم الـ C3 فيما بينهم، فلم نجد فارق ذو دلالة إحصائية هامة، وذلك باستثناء المرضى المعالجين بالستيروئيدات القشرية والذين أبدوا قيم منخفضة نسبياً للمتممة، ويمكن تفسير هذه النتيجة وفقاً للمنهجية المتبعة في المعالجة، حيث يوضع المرضى المشخصين حديثاً وشدة المرض لديهم منخفضة على العلاج بالستيروئيدات القشرية وهذا ما يعكس انخفاض قيم الـ C3 لديهم مقارنة بباقي مجموعات المرضى.

إن تأثير باقي الأدوية في دراستنا على قيم بروتين المتممة C3 متماثل تقريباً، حيث كانت قيم المتممة متقاربة لدى المرضى المعالجين بالأدوية المثبطة للسايكوكينات الإلتهابية (IL-6، TNFα) بينما أظهرت المعالجة بالريتوكسيماب المستهدف للخلايا البائية قيماً أعلى من الأدوية السابقة. وهذا يتفق مع نتائج الدراسة الإيطالية (Di Muzio.et,2011) [124].

في حين أظهرت الدراسة [130] (Ciro romano .et, 2018) وجود انخفاض في قيم الـ C3 لدى المرضى المعالجين بـ Tocilizumab وهو مضاد لمستقبلات الانترولوكين-6 (anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody).antibody)

من المعروف أن النسيج الشحمي يلعب دوراً هاماً في إنتاج بروتينات المتممة ومنها بروتين الـ C3 [9]، وهذا بدوره يشير الى أهمية مشعر كتلة الجسم BMI، حيث يؤدي تغيير قيمة هذا المشعر الى تغيير تراكيز الـ C3 المصلية.

ولنفي تأثير مشعر كتلة الجسم BMI على نتائج قيم المتممة C3 في دراستنا قمنا بمقارنة قيم المشعر لدى كل من مجموعتي الشاهد والمرضى فلم نجد فارق احصائي هام، وبذلك نستبعد وجود تأثير له على نتائج قيم المتممة C3 في دراستنا.

علاقة بروتين المتممة C3 مع الحوادث القلبية الوعائية لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني:

قمنا بواسطة مشعر الخطورة القلبية (ASCVD Risk Calculator) الموضوع من قبل الجمعية الأمريكية لأمراض القلب بحساب خطورة الإصابة بأمراض القلب والأوعية لدى كل من مجموعتي الشاهد والمرضى، والذي يعتمد على تقييم كل من عمر المريض وجنسه وقيمة الكوليسترول الكلي والـ HDL وقيمة الضغط الشرياني الانقباضي بالإضافة الى الإصابة بالسكري وتناول أدوية خافضة للضغط والشحوم ووجود قصة تدخين.

حيث بلغت نسبة الشواهد ذوي الخطورة المتوسطة والمرتفعة للإصابة 10% في حين كانت هذه النسبة لدى مجموعة المرضى 28,8% وهذا يتفق مع نتائج الدراسات العالمية، ففي مراجعة منهجية أجريت في مركز الأمراض الرئوية الكندي (Avina-Zubieta, et. 2012) [4] وضمت 14 دراسة سابقة وما يزيد عن 41 ألف مريض، توصل الباحثون الى أن خطورة الإصابة بحوادث قلبية وعائية لدى مرضى الداء الرثياني تزداد بمقدار 48% بالمقارنة مع الجمهرة العامة من السكان.

وعند دراستنا العلاقة بين قيم الـ C3 وقيم مشعر الخطورة القلبية لدى المرضى تبين وجود ارتباط إيجابي بينهما، حيث تزداد قيم المتممة C3 لدى المرضى عند ترافق المرض مع عوامل خطورة قلبية مثل ارتفاع الضغط الشرياني والسكري وارتفاع الشحوم وغيرها. وهذا يتفق مع نتائج الدراسات العالمية كالدراسة الإسبانية [20] (Arias de la Rosa) (2020) والدراسة الإسبانية (Gonzalez, M.,2022) [16].

وتشير هذه النتيجة الى دور بروتين المتممة C3 كعامل مشترك في حدوث كل من الداء الرثياني وأمراض القلب والأوعية الدموية، وتظهر أهمية الـ C3 بكونه البروتين المشترك بين سبل تفعيل المتممة الثلاثة وأحد بروتينات الطور

الحاد، حيث يلعب دوراً كبيراً في تنظيم الحدّثة الالتهابية عبر مستقلبه C3a الذي يحرض انتاج العديد من السيتوكينات الالتهابية مثل IL-1 و IL-6 ويسبب زيادة النفوذية الوعائية.

واستناداً الى النتيجة السابقة بحثنا عن تغيير قيم المتممة لدى المرضى ممن ذكروا قصة صريحة للإصابة بأمراض قلبية وعائية مثل خناق صدر مستقر أو احتشاء عضلة قلبية أو أمراض الصمّامات القلبية أو اضطرابات النظم، كما قمنا بإضافة مرضى ارتفاع الضغط الشرياني. فلم نجد اختلافاً ملحوظاً في قيم الـ C3 لديهم وذلك بالمقارنة مع مرضى الداء الرثياني من دون هذه السوابق.

ومن الهام أن يؤخذ بعين الاعتبار أنه وبسبب تعدد الأمراض القلبية الوعائية التي يمكن أن يعاني منها مرضى التهاب المفاصل الرثياني، وكون مجموعة المرضى المدروسة لدينا وعينة الشاهد المستخدمة للمقارنة قليلة نسبياً، لا يمكن استبعاد وجود هذا التغير في قيم المتممة C3 المصلية مع بعض الأمراض القلبية بشكل نوعي أكثر من غيرها وبالتالي يجب اجراء المزيد من الدراسات على أعداد أكبر من المرضى.

نهايةً يمكن القول بأن لبروتين المتممة C3 دور كبير في تطور التهاب المفاصل الرثياني ويمكن لقيمه أن تعطي دلالات هامة أيضاً مثل شدة نشاط المرض، بالإضافة لدورها في تقييم خطورة الإصابة بالحوادث القلبية الوعائية لدى المرضى. إلا أن تعدد العوامل التي تؤثر في قيم المتممة، وتحولها لمستقلبات أخرى مثل الـ C3a والـ C3b لدى تفعيلها يمكن أن يمثل عائقاً لدى تفسير النتائج، وبالتالي يجب أن يحظى بروتين الـ C3 ومستقلباته بمزيد من الدراسة والبحث.

التوصيات

- الاستفادة من قيمة المتممة C3 المصلية في تقييم شدة التهاب المفاصل الرثياني بالإضافة الى مشعر DAS-28.
- الاستفادة من قيمة المتممة C3 كمشعر للتنبؤ بخطورة الإصابة القلبية الوعائية لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني.

المقترحات

- إجراء المزيد من الأبحاث على عدد أكبر من المرضى والشواهد ودراسة عدد أكبر من بروتينات المتممة.
- دراسة المتممة C3 ضمن السائل المفصلي ومقارنتها مع قيم الـ C3 المصلية.
- دراسة تغيرات المتممة C3 المصلية عبر قياسات متكررة وربطها مع شدة المرض والاستجابة على المعالجة.

المراجع References:

- 1- Carmona, L., Cross, M., & Williams, B. (2010). Rheumatoid arthritis, Best Practice & Research Clinical Rheumatology [E-book]. In *Rheumatoid arthritis, Best Practice & Research Clinical Rheumatology* (Vol. 24, pp. 733–745). Elsevier.
- 2- Croia, C., Bursi, R., Suter, D., Petrelli, F., Alunno, A., & Puxeddu, I. (2019). One year in review 2019: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*.
- 3- Sokka, T., Abelson, B., & Pincus, T. (2008). Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol*, 26(5 Suppl 51).
- 4- Avina-Zubieta, J. A., Thomas, J., Sadatsafavi, M., Lehman, A. J., & Lacaille, D. (2012). Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Annals of the rheumatic diseases*.
- 5- England, B. R., Thiele, G. M., Anderson, D. R., & Mikuls, T. R. (2018). Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *Bmj*.
- 6- Castañeda, S., Martín-Martínez, M. A., González-Juanatey, C., Llorca, J., García-Yébenes, M. J., Pérez-Vicente, S., ... & González-Gay, M. A. (2015, June). Cardiovascular morbidity and associated risk factors in Spanish patients with chronic inflammatory rheumatic diseases attending rheumatology clinics: Baseline data of the CARMA Project. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 44, No. 6, pp. 618–626). WB Saunders.
- 7- Nilsson, B., Hamad, O. A., Ahlström, H., Kullberg, J., Johansson, L., Lindhagen, L., ... & Lind, L. (2014). C3 and C4 are strongly related to adipose tissue variables and cardiovascular risk factors. *European journal of clinical investigation*.
- 8- Sena, L., Oliveira-Toré, C. F., Skare, T., de Messias-Reason, I. J., & Andrade, F. A. (2021). C3 gene functional polymorphisms and C3 serum levels in patients with rheumatoid arthritis. *Immunological Investigations*.
- 9- Xin, Y., Hertle, E., van der Kallen, C. J., Schalkwijk, C. G., Stehouwer, C. D., & van Greevenbroek, M. M. (2018). Complement C3 and C4, but not their regulators or activated products, are associated with incident metabolic syndrome: the CODAM study. *Endocrine*.
- 10- Ruan, C. C., & Gao, P. J. (2019). Role of complement-related inflammation and vascular dysfunction in hypertension. *Hypertension*.

- 11-Zafar, U., Khaliq, S., Ahmad, H. U., Manzoor, S., & Lone, K. P. (2018). Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones*.
- 12-Alourfi, Z. (2021). Prevalence of metabolic syndrome in apparently healthy Syrians: a comparison between 2010 and 2015. *Damascus University Journal for Health Sciences*.
- 13-Hallajzadeh, J., Safiri, S., Mansournia, M. A., Khoramdad, M., Izadi, N., Almasi-Hashiani, A., ... & Karamzad, N. (2017). Metabolic syndrome and its components among rheumatoid arthritis patients: a comprehensive updated systematic review and meta-analysis. *PLoS one*.
- 14-Wu, X. Y., Li, K. T., Yang, H. X., Yang, B., Lu, X., Zhao, L. D., ... & Zhang, X. (2020). Complement C1q synergizes with PTX3 in promoting NLRP3 inflammasome over-activation and pyroptosis in rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*.
- 15-Arias de la Rosa, I., Font, P., Escudero-Contreras, A., López-Montilla, M. D., Pérez-Sánchez, C., Ábalos-Aguilera, M. C., ... & Barbarroja, N. (2020). Complement component 3 as biomarker of disease activity and cardiometabolic risk factor in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*.
- 16-Gonzalez, M. G., Quevedo-Abeledo, J. C., & Ferraz-Amaro, I. (2022). POS0618 CLASSICAL PATHWAY OF THE COMPLEMENT SYSTEM RELATES TO SUBCLINICAL ATHEROMATOSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS.
- 17-Ursini, F., D'Angelo, S., Russo, E., Arturi, F., D'Antona, L., Bruno, C., Naty, S., De Sarro, G., Olivieri, I., & Grembiale, R. D. (2017). Serum complement C3 strongly correlates with whole-body insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*.
- 18-Feng, L., Zhao, Y., & Wang, W. L. (2021). Association between complement C3 and the prevalence of metabolic-associated fatty liver disease in a Chinese population: a cross-sectional study. *BMJ open*.
- 19-Scott, D. L., Wolfe, F., & Huizinga, T. W. (2010). Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 376(9746), 1094-1108.
- 20-Alamanos, Y., & Drosos, A. A. (2005). Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*, 4(3), 130-136.
- 21-Pincus, T. (2010). In the clinic. Rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med*, 153.
- 22-Grassi, W., De Angelis, R., Lamanna, G., & Cervini, C. (1998). The clinical features of rheumatoid arthritis. *European journal of radiology*, 27, S18-S24.

- 23-Trouw, L. A., Rispens, T., & Toes, R. E. (2017). Beyond citrullination: other post-translational protein modifications in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 13(6), 331-339.
- 24-Daha, N. A., Banda, N. K., Roos, A., Beurskens, F. J., Bakker, J. M., Daha, M. R., & Trouw, L. A. (2011). Complement activation by (auto-) antibodies. *Molecular immunology*, 48(14), 1656-1665.
- 25-Nishimura, K., Sugiyama, D., Kogata, Y., Tsuji, G., Nakazawa, T., Kawano, S., ... & Kumagai, S. (2007). Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Annals of internal medicine*, 146(11), 797-808.
- 26-van der Woude, D., Syversen, S. W., van der Voort, E. I., Verpoort, K. N., Goll, G. L., van der Linden, M. P., ... & Toes, R. E. (2010). The ACPA isotype profile reflects long-term radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(6), 1110-1116.
- 27-Kay, J., & Upchurch, K. S. (2012). ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology*, 51(suppl_6), vi5-vi9.
- 28-Van Riel, P. L. (2014). The development of the disease activity score (DAS) and the disease activity score using 28 joint counts (DAS28). *Clin Exp Rheumatol*, 32(5 Suppl 85), S65-74.
- 29-<https://www.4s-dawn.com/DAS28/>
- 30-Inoue, E., Yamanaka, H., Hara, M., Tomatsu, T., & Kamatani, N. (2007). Comparison of Disease Activity Score (DAS) 28-erythrocyte sedimentation rate and DAS28-C-reactive protein threshold values. *Annals of the rheumatic diseases*, 66(3), 407-409.
- 31-Van der Woude, D., Houwing-Duistermaat, J. J., Toes, R. E., Huizinga, T. W., Thomson, W., Worthington, J., ... & De Vries, R. R. (2009). Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 60(4), 916-923.
- 32-MacGregor, A., Ollier, W., Thomson, W., Jawaheer, D., & Silman, A. (1995). HLA-DRB1*0401/0404 genotype and rheumatoid arthritis: increased association in men, young age at onset, and disease severity. *The Journal of Rheumatology*, 22(6), 1032-1036.

- 33-Lundström, E., Källberg, H., Smolnikova, M., Ding, B., Rönnelid, J., Alfredsson, L., ... & Padyukov, L. (2009). Opposing effects of HLA-DRB1* 13 alleles on the risk of developing anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 60(4), 924-930.
- 34-Feitsma, A. L., Toes, R. E., Begovich, A. B., Chokkalingam, A. P., de Vries, R. R., Huizinga, T. W., & van der Helm-van Mil, A. H. M. (2007). Risk of progression from undifferentiated arthritis to rheumatoid arthritis: the effect of the PTPN22 1858T-allele in anti-citrullinated peptide antibody positive patients.
- 35-Verpoort, K. N., van Gaalen, F. A., van der Helm-van Mil, A. H., Schreuder, G. M., Breedveld, F. C., Huizinga, T. W., ... & Toes, R. E. (2005). Association of HLA-DR3 with anti-cyclic citrullinated peptide antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 52(10), 3058-3062.
- 36-Jiang, X., Trouw, L. A., van Wesemael, T. J., Shi, J., Bengtsson, C., Källberg, H., ... & van der Woude, D. (2014). Anti-CarP antibodies in two large cohorts of patients with rheumatoid arthritis and their relationship to genetic risk factors, cigarette smoking and other autoantibodies. *Annals of the rheumatic diseases*, 73(10), 1761-1768.
- 37-van Delft, M. A., & Huizinga, T. W. (2020). An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Journal of autoimmunity*, 110, 102392.
- 38-Källberg, H., Ding, B., Padyukov, L., Bengtsson, C., Rönnelid, J., Klareskog, L., ... & EIRA Study Group. (2011). Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Annals of the rheumatic diseases*, 70(3), 508-511.
- 39-Karlson, E. W., Chang, S. C., Cui, J., Chibnik, L. B., Fraser, P. A., De Vivo, I., & Costenbader, K. H. (2010). Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(01), 54-60.
- 40-Verheul, M. K., Van Erp, S. J. H., Van Der Woude, D., Levarht, E. W. N., Mallat, M. J. K., Verspaget, H. W., ... & Trouw, L. A. (2016). Anti-carbamylated protein antibodies: a specific hallmark for rheumatoid arthritis. Comparison to conditions known for enhanced carbamylation; renal failure, smoking and chronic inflammation. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(8), 1575-1576.

- 41-Essouma, M., & Noubiap, J. J. N. (2015). Is air pollution a risk factor for rheumatoid arthritis?. *Journal of Inflammation*, 12, 1-7.
- 42-Alsaber, A., Pan, J., Al-Herz, A., Alkandary, D. S., Al-Hurban, A., & Setiya, P. (2020). Influence of ambient air pollution on rheumatoid arthritis disease activity score index. *International journal of environmental research and public health*, 17(2), 416.
- 43-Maeda, Y., & Takeda, K. (2019). Host-microbiota interactions in rheumatoid arthritis. *Experimental & Molecular Medicine*, 51(12), 1-6.
- 44-Wells, P. M., Williams, F. M., Matey-Hernandez, M. L., Menni, C., & Steves, C. J. (2019). 'RA and the microbiome: do host genetic factors provide the link?. *Journal of Autoimmunity*, 99, 104-115.
- 45-Wang, Q., Zhang, S. X., Chang, M. J., Qiao, J., Wang, C. H., Li, X. F., ... & He, P. F. (2022). Characteristics of the gut microbiome and its relationship with peripheral CD4+ T cell subpopulations and cytokines in rheumatoid arthritis. *Frontiers in Microbiology*, 13, 799602.
- 46-Maeda, Y., & Takeda, K. (2019). Host-microbiota interactions in rheumatoid arthritis. *Experimental & Molecular Medicine*, 51(12), 1-6.
- 47-Alpizar-Rodríguez, D., & Finckh, A. (2017, June). Environmental factors and hormones in the development of rheumatoid arthritis. In *Seminars in immunopathology* (Vol. 39, pp. 461-468). Springer Berlin Heidelberg.
- 48-Alpizar-Rodríguez, D., Pluchino, N., Canny, G., Gabay, C., & Finckh, A. (2017). The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 56(8), 1254-1263.
- 49-Cutolo, M., Villaggio, B., Craviotto, C., Pizzorni, C., Serio, B., & Sulli, A. (2002). Sex hormones and rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*, 1(5), 284-289.
- 50-Padyukov, L., Seielstad, M., Ong, R. T., Ding, B., Ronnelid, J., Seddighzadeh, M., ... & Klareskog, L. (2011). Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis study g. A genome-wide association study suggests contrasting associations in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 70(2), 259-65.
- 51-Deane, K. D., Demoruelle, M. K., Kelmenson, L. B., Kuhn, K. A., Norris, J. M., & Holers, V. M. (2017). Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*, 31(1), 3-18.

- 52-de Punder, Y. M., Hendriks, J., den Broeder, A. A., Pascual, E. V., van Riel, P. L., & Fransen, J. (2013). Should we redefine treatment targets in rheumatoid arthritis? Low disease activity is sufficiently strict for patients who are anticitrullinated protein antibody-negative. *The Journal of rheumatology*, 40(8), 1268-1274.
- 53-Van Oosterhout, M., Bajema, I., Levarht, E. W. N., Toes, R. E. M., Huizinga, T. W. J., & Van Laar, J. M. (2008). Differences in synovial tissue infiltrates between anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis and anti-cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 58(1), 53-60.
- 54-Gómez-Puerta, J. A., Celis, R., Hernández, M., Ruiz-Esquivé, V., Ramírez, J., Haro, I., ... & Sanmartí, R. (2013). Differences in synovial fluid cytokine levels but not in synovial tissue cell infiltrate between anti-citrullinated peptide/protein antibody-positive and-negative rheumatoid arthritis patients. *Arthritis research & therapy*, 15(6), 1-9.
- 55-Van den Broek, M., Dirven, L., Klarenbeek, N. B., Han, K. H., Kerstens, P. J. S. M., Huizinga, T. W. J., ... & Allaart, C. F. (2012). The association of treatment response and joint damage with ACPA-status in recent-onset RA: a subanalysis of the 8-year follow-up of the BeSt study. *Annals of the rheumatic diseases*, 71(2), 245-248.
- 56-de Moel, E. C., Derksen, V. F., Trouw, L. A., Bang, H., Collée, G., Lard, L. R., ... & van der Woude, D. (2019). In rheumatoid arthritis, changes in autoantibody levels reflect intensity of immunosuppression, not subsequent treatment response. *Arthritis research & therapy*, 21.
- 57-Moore, S., Ruska, K., Peters, L., & Olsen, N. J. (1994). Associations of IgA and IgA-rheumatoid factor with disease features in patients with rheumatoid arthritis. *Immunological Investigations*, 23(6-7), 355-365.
- 58-Van Schaardenburg, D., Lagaay, A. M., Otten, H. G., & Breedveld, F. C. (1993). The relation between class-specific serum rheumatoid factors and age in the general population. *Rheumatology*, 32(7), 546-549.
- 59-Jacobsson, L. T., Knowler, W. C., Pillemer, S., Hanson, R. L., Pettitt, D. J., Nelson, R. G., ... & Bennett, P. H. (1993). Rheumatoid arthritis and mortality. A longitudinal study in Pima Indians. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 36(8), 1045-1053.
- 60-Van Schaardenburg, D., Lagaay, A. M., Otten, H. G., & Breedveld, F. C. (1993). The relation between class-specific serum rheumatoid factors and age in the general population. *Rheumatology*, 32(7), 546-549.

- 61–Van Snick, J. L., Van Roost, E., Markowitz, B., Cambiaso, C. L., & Masson, P. L. (1978). Enhancement by IgM rheumatoid factor of in vitro ingestion by macrophages and in vivo clearance of aggregated IgG or antigen-antibody complexes. *European Journal of Immunology*, 8(4), 279–285.
- 62–Roosnek, E., & Lanzavecchia, A. (1991). Efficient and selective presentation of antigen–antibody complexes by rheumatoid factor B cells. *The Journal of experimental medicine*, 173(2), 487–489.
- 63–Maibom–Thomsen, S. L., Trier, N. H., Holm, B. E., Hansen, K. B., Rasmussen, M. I., Chailyan, A., ... & Houen, G. (2019). Immunoglobulin G structure and rheumatoid factor epitopes. *PLoS One*, 14(6), e0217624.
- 64–Ioan–Facsinay, A., el–Bannoudi, H., Scherer, H. U., van der Woude, D., Ménard, H. A., Lora, M., ... & Toes, R. E. (2011). Anti–cyclic citrullinated peptide antibodies are a collection of anti–citrullinated protein antibodies and contain overlapping and non–overlapping reactivities. *Annals of the rheumatic diseases*, 70(1), 188–193.
- 65–Ioan–Facsinay, A., el–Bannoudi, H., Scherer, H. U., van der Woude, D., Ménard, H. A., Lora, M., ... & Toes, R. E. (2011). Anti–cyclic citrullinated peptide antibodies are a collection of anti–citrullinated protein antibodies and contain overlapping and non–overlapping reactivities. *Annals of the rheumatic diseases*, 70(1), 188–193.
- Firestein, G. S., & McInnes, I. B. (2017). Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*, 46(2), 183–196.
- 66–Scherer, H. U., Häupl, T., & Burmester, G. R. (2020). The etiology of rheumatoid arthritis. *Journal of autoimmunity*, 110, 102400.
- 67–Stebegg, M., Kumar, S. D., Silva–Cayetano, A., Fonseca, V. R., Linterman, M. A., & Graca, L. (2018). Regulation of the germinal center response. *Frontiers in immunology*, 2469.
- 68–Hannemann, N., Apparailly, F., & Courties, G. (2021). Synovial macrophages: From ordinary eaters to extraordinary multitaskers. *Trends in Immunology*, 42(5), 368–371.
- 69–Bartok, B., & Firestein, G. S. (2010). Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunological reviews*, 233(1), 233–255.
- 70–Geusens, P. (2012). The role of RANK ligand/osteoprotegerin in rheumatoid arthritis. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 4(4), 225–233.

- 71-Phull, A. R., Nasir, B., ul Haq, I., & Kim, S. J. (2018). Oxidative stress, consequences and ROS mediated cellular signaling in rheumatoid arthritis. *Chemico-biological interactions*, 281, 121-136.
- 72-Holers, V. M., & Banda, N. K. (2018). Complement in the initiation and evolution of rheumatoid arthritis. *Frontiers in immunology*, 9, 1057.
- 73-Elshabrawy, H. A., Chen, Z., Volin, M. V., Ravella, S., Virupannavar, S., & Shahrara, S. (2015). The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Angiogenesis*, 18, 433-448.
- 74-Paleolog, E. M. (2002). Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 4(3), 1-10.
- 75-Malemud, C. J. (2018). The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 10(5-6), 117-127.
- 76-Crowson, C. S., Liao, K. P., Davis, J. M., 3rd, Solomon, D. H., Matteson, E. L., Knutson, K. L., Hlatky, M. A., & Gabriel, S. E. (2013). Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *American heart journal*, 166(4), 622-628.e1.
- 77-Nurmohamed, M. T., Heslinga, M., & Kitas, G. D. (2015). Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, 11(12), 693-704.
- 78-Roubille, C., Richer, V., Starnino, T., McCourt, C., McFarlane, A., Fleming, P., ... & Haraoui, B. (2015). The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*, 74(3), 480-489.
- 79-Robertson, J., Peters, M. J., McInnes, I. B., & Sattar, N. (2013). Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nature Reviews Rheumatology*, 9(9), 513-523.
- 80-Choy, E., & Sattar, N. (2009). Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Annals of the rheumatic diseases*, 68(4), 460-469.
- 81-Toms, T. E., Panoulas, V. F., Douglas, K. M., Nightingale, P., Smith, J. P., Griffiths, H., ... & Kitas, G. D. (2011). Are lipid ratios less susceptible to change with systemic inflammation

- than individual lipid components in patients with rheumatoid arthritis?. *Angiology*, 62(2), 167–175.
- 82–Charles-Schoeman, C., Fleischmann, R., Davignon, J., Schwartz, H., Turner, S. M., Beysen, C., ... & McInnes, I. B. (2015). Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib. *Arthritis & rheumatology*, 67(3), 616–625.
- 83–Toms, T. E., Panoulas, V. F., Douglas, K. M., Griffiths, H., Sattar, N., Smith, J. P., ... & Kitas, G. D. (2010). Statin use in rheumatoid arthritis in relation to actual cardiovascular risk: evidence for substantial undertreatment of lipid-associated cardiovascular risk?. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(4), 683–688.
- 84–Solomon, A., Norton, G. R., Woodiwiss, A. J., & Dessein, P. H. (2012). Obesity and carotid atherosclerosis in African black and Caucasian women with established rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis research & therapy*, 14, 1–12.
- 85–Kremers, H. M., Nicola, P. J., Crowson, C. S., Ballman, K. V., & Gabriel, S. E. (2004). Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatism*, 50(11), 3450–3457.
- 86–Summers, G. D., Metsios, G. S., Stavropoulos-Kalinoglou, A., & Kitas, G. D. (2010). Rheumatoid cachexia and cardiovascular disease. *Nature Reviews Rheumatology*, 6(8), 445–451.
- 87–Santo, R. C., Silva, J. M., Lora, P. S., Moro, A. L. D., Freitas, E. C., Bartikoski, B. J., ... & Xavier, R. M. (2020). Cachexia in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study. *Clinical Rheumatology*, 39, 3603–3613.
- 88–Stavropoulos-Kalinoglou, A., Metsios, G. S., Panoulas, V. F., Nightingale, P., Koutedakis, Y., & Kitas, G. D. (2012). Anti-tumour necrosis factor alpha therapy improves insulin sensitivity in normal-weight but not in obese patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*, 14(4), 1–7.
- 89–Solomon, D. H., Massarotti, E., Garg, R., Liu, J., Canning, C., & Schneeweiss, S. (2011). Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *Jama*, 305(24), 2525–2531.
- 90–Stolt, P., Bengtsson, C., Nordmark, B., Lindblad, S., Lundberg, I., Klareskog, L., & Alfredsson, L. (2003). Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid

- arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Annals of the rheumatic diseases*, 62(9), 835-841.
- 91-Panoulas, V. F., Metsios, G. S., Pace, A. V., John, H., Treharne, G. J., Banks, M. J., & Kitas, G. D. (2008). Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 47(9), 1286-1298.
- 92-Wong, M., Toh, L., Wilson, A., Rowley, K., Karschimkus, C., Prior, D., ... & Jenkins, A. (2003). Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. *Arthritis & Rheumatism*, 48(1), 81-89.
- 93-Sandoo, A., Panoulas, V. F., Toms, T. E., Smith, J. P., Stavropoulos-Kalinoglou, A., Metsios, G. S., ... & Kitas, G. D. (2011). Anti-TNF α therapy may lead to blood pressure reductions through improved endothelium-dependent microvascular function in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of human hypertension*, 25(11), 699-702.
- 94-Tousoulis, D., Oikonomou, E., Economou, E. K., Crea, F., & Kaski, J. C. (2016). Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. *European heart journal*, 37(22), 1723-1732.
- 95-Rea, I. M., Gibson, D. S., McGilligan, V., McNerlan, S. E., Alexander, H. D., & Ross, O. A. (2018). Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. *Frontiers in immunology*, 586.
- 96-Hunt, B. J. (1998). KM Jurd Endothelial cell activation. *British Medical Journal*, 316(7141), 1328-1329.
- 97-de Groot, L., Hinkema, H., Westra, J., Smit, A. J., Kallenberg, C. G., Bijl, M., & Posthumus, M. D. (2011). Advanced glycation endproducts are increased in rheumatoid arthritis patients with controlled disease. *Arthritis research & therapy*, 13(6), 1-9.
- 98-Gonzalez, A., Kremers, H. M., Crowson, C. S., Ballman, K. V., Roger, V. L., Jacobsen, S. J., ... & Gabriel, S. E. (2008). Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients?. *Annals of the rheumatic diseases*, 67(1), 64-69.
- 99-Matthey, D. L., Thomson, W., Ollier, W. E. R., Batley, M., Davies, P. G., Gough, A. K., ... & Young, A. (2007). Association of DRB1 shared epitope genotypes with early mortality in rheumatoid arthritis: results of eighteen years of followup from the early rheumatoid arthritis study. *Arthritis & Rheumatism*, 56(5), 1408-1416.

- 100–López-Mejías, R., Castañeda, S., González-Juanatey, C., Corrales, A., Ferraz-Amaro, I., Genre, F., ... & González-Gay, M. A. (2016). Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: The relevance of clinical, genetic and serological markers. *Autoimmunity reviews*, 15(11), 1013–1030.
- 101–Singh, J. A., Hossain, A., Mudano, A. S., Tanjong Ghogomu, E., Suarez-Almazor, M. E., Buchbinder, R., ... & Cochrane Musculoskeletal Group. (1996). Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(5).
- 102–Arida, A., Protogerou, A. D., Konstantonis, G., Fragiadaki, K., Kitas, G. D., & Sfikakis, P. P. (2017). Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities. *Rheumatology*, 56(6), 934–939.
- 103–Bally, M., Dendukuri, N., Rich, B., Nadeau, L., Helin-Salmivaara, A., Garbe, E., & Brophy, J. M. (2017). Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *bmj*, 357.
- 104–Dvirnik, N., Belley-Cote, E. P., Hanif, H., Devereaux, P. J., Lamy, A., Dieleman, J. M., ... & Whitlock, R. P. (2018). Steroids in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *British journal of anaesthesia*, 120(4), 657–667.
- 105–Del Rincón, I., Battafarano, D. F., Restrepo, J. F., Erikson, J. M., & Escalante, A. (2014). Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatology*, 66(2), 264–272.
- 106–Vohra, K., Krishan, P., Varma, S., & Kalra, H. S. (2015). Exploring the potential of low-dose sulfasalazine in stable coronary artery disease patients: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *European Heart Journal–Cardiovascular Pharmacotherapy*, 1(4), 214–216.
- 107–Shapiro, M., & Levy, Y. (2018). The association between hydroxychloroquine treatment and cardiovascular morbidity among rheumatoid arthritis patients. *Oncotarget*, 9(5), 6615.
- 108–Lee, J. L., Sinnathurai, P., Buchbinder, R., Hill, C., Lassere, M., & March, L. (2018). Biologics and cardiovascular events in inflammatory arthritis: a prospective national cohort study. *Arthritis research & therapy*, 20, 1–9.
- 109–Xie, F., Yun, H., Levitan, E., Muntner, P., & Curtis, J. R. (2018). OP0193 Tocilizumab and the risk for cardiovascular disease events among rheumatoid arthritis patients: a direct comparison in real world setting.

- 110–Schifferli, J. A., Ng, Y. C., & Peters, D. K. (1986). The role of complement and its receptor in the elimination of immune complexes. *New England Journal of Medicine*, 315(8), 488–495.
- 111–Rus, H., Cudrici, C., & Niculescu, F. (2005). The role of the complement system in innate immunity. *Immunologic research*, 33, 103–112.
- 112–Chen, M., Daha, M. R., & Kallenberg, C. G. (2010). The complement system in systemic autoimmune disease. *Journal of autoimmunity*, 34(3), J276–J286.
- 113–Ballanti, E., Perricone, C., Greco, E., Ballanti, M., Di Muzio, G., Chimenti, M. S., & Perricone, R. (2013). Complement and autoimmunity. *Immunologic research*, 56, 477–491.
- 114–Carroll, M. C. (2004). The complement system in B cell regulation. *Molecular immunology*, 41(2–3), 141–146.
- 115–Walport, M. J. (2001). Complement. Second of two parts. *The New England journal of medicine*, 344(15), 1140–1144.
- 116–Ruddy, S., & Colten, H. R. (1974). Rheumatoid arthritis: biosynthesis of complement proteins by synovial tissues. *New England Journal of Medicine*, 290(23), 1284–1288.
- 117–Neumann, E., Barnum, S. R., Tarner, I. H., Echols, J., Fleck, M., Judex, M., ... & Müller-Ladner, U. (2002). Local production of complement proteins in rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 46(4), 934–945.
- 118–Sjöberg, A., Önnérfjord, P., Mörgelin, M., Heinegård, D., & Blom, A. M. (2005). The extracellular matrix and inflammation: fibromodulin activates the classical pathway of complement by directly binding C1q. *Journal of Biological Chemistry*, 280(37), 32301–32308.
- 119–Doherty, M., Richards, N., Hornby, J., & Powell, R. (1988). Relation between synovial fluid C3 degradation products and local joint inflammation in rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and crystal associated arthropathy. *Annals of the rheumatic diseases*, 47(3), 190–197.
- 120–Trouw, L. A., Pickering, M. C., & Blom, A. M. (2017). The complement system as a potential therapeutic target in rheumatic disease. *Nature Reviews Rheumatology*, 13(9), 538–547.
- 121–Klos, A., Tenner, A. J., Johswich, K. O., Ager, R. R., Reis, E. S., & Köhl, J. (2009). The role of the anaphylatoxins in health and disease. *Molecular immunology*, 46(14), 2753–2766.
- 122–Cianflone, K., Zhang, X. J., Genest Jr, J., & Sniderman, A. (1997). Plasma acylation–stimulating protein in coronary artery disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 17(07), 1239–1244.

- 123–Hansildaar, R., Vedder, D., Baniaamam, M., Tausche, A. K., Gerritsen, M., & Nurmohamed, M. T. (2021). Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout. *The Lancet Rheumatology*, 3(1), e58–e70.
- 124–Di Muzio, G., Perricone, C., Ballanti, E., Kroegler, B., Greco, E., Novelli, L., ... & Perricone, R. (2011). Complement system and rheumatoid arthritis: relationships with autoantibodies, serological, clinical features, and anti-TNF treatment. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 24(2), 357–366.
- 125–Rozaleen, Dash., Uma, Kumar., Maumita, Kanjilal., Nibhriti, Das. (2016). Expression and modulation of complement receptor 2 (CR2/CD21) in the pathophysiology of rheumatoid arthritis -. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 4(8):3394–3401. doi: 10.18203/2320-6012.IJRMS20162300
- 126–Devyani, Anand., Uma, Kumar., Maumita, Kanjilal., S, Kaur., Nibhriti, Das. (2014). Leucocyte complement receptor 1 (CR1/CD35) transcript and its correlation with the clinical disease activity in rheumatoid arthritis patients.. *Clinical and Experimental Immunology*, 176(3):327–335. doi: 10.1111/CEI.12274
- 127–Chunhua, Xun., Yong, Zhao. (2012). Comparison of serological markers between ACPA⁺ and ACPA⁻ of RA patients. *Rheumatology International*, 32(5):1143–1146. doi: 10.1007/S00296-010-1757-Y
- 128–Kastbom, A., Strandberg, G., Lindroos, A., & Skogh, T. (2004). Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Annals of the rheumatic diseases*, 63(9), 1085–1089.
- 129–Bemis, E. A., Norris, J. M., Seifert, J., Frazer-Abel, A., Okamoto, Y., Feser, M. L., ... & Holers, V. M. (2019). Complement and its environmental determinants in the progression of human rheumatoid arthritis. *Molecular immunology*, 112, 256–265.
- 130–Romano, C., Del Mastro, A., Sellitto, A., Solaro, E., Esposito, S., & Cuomo, G. (2018). Tocilizumab reduces complement C3 and C4 serum levels in rheumatoid arthritis patients. *Clinical Rheumatology*, 37(6), 1695–1700.

“Abstract”

Background: Cardiovascular events are a common complication in patients with rheumatoid arthritis, and they are the primary cause of death. Therefore, the ability to control and predict these complications is important in the management of patients with rheumatoid arthritis.

Complement also represents an essential and common part of the immune mechanism that leads to the development of both rheumatoid arthritis and cardiovascular disease.

Objective: To investigate the relationship between complement C3 values and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis.

Materials and methods: We conducted a cross-sectional study that included 80 patients diagnosed with rheumatoid arthritis attending Al-Mouwasat and Ibn Al-Nafis hospitals in Damascus in 2023, in addition to 20 controls. The data of the study participants was collected using a questionnaire, and then we, with the help of specialists, conducted the examination, evaluated the patients' condition, and took blood samples to measure the concentration of complement C3 protein, sugar, triglycerides, total cholesterol, high-density Lipoprotein, and CRP.

Results: The incidence of rheumatoid arthritis in males compared to females was about 1/6 (13 males/67 females), and serum complement C3 values showed an increase in patients (M=154, SD=38) compared to control values (M=123, SD = 27). There was a strong correlation between complement C3 values and the severity of disease activity according to the DAS-28 CRP index.

Using the ASCVD index, we found that the risk of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis over ten years was 28.8%, while this rate in the control sample was 10%. When studying the relationship between C3 values and the ASCVD cardiovascular risk index in both the patient and control sample, an increase in Serum C3 values in high-risk patients compared with low-risk RA patients and non-RA patients was found.

In our study, we also found a correlation between serum complement C3 values and anti-CCP values, but we did not find a significant correlation between them and RF values. We also did not notice a significant difference between the C3 values depending on the treatments that the patients were taking.

Conclusion: The incidence of rheumatoid arthritis and the severity of the disease are associated with higher serum complement C3 values, and higher values indicate an increased risk of cardiovascular events in patients. Therefore, serum complement C3 protein titer should be considered an important parameter for assessing disease severity and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis.

Keywords: complement C3 protein, rheumatoid arthritis, cardiovascular events.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
Damascus University
Faculty of medicine
Department of Laboratory Medicine



**The relationship between complement c3 and cardiovascular events
in patients with rheumatoid arthritis**

Thesis Submitted for Master's Degree in Laboratory Medicine

By:

Najem Albouny

Supervisor:

M.D Faihaa Abo Fakher

Associate Supervisor:

M.D Majed Aboud

2022-2023